

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de Jijel
Faculté des Sciences exactes et sciences de
la nature et de la vie
Département de Biologie moléculaire et cellulaire

02
02

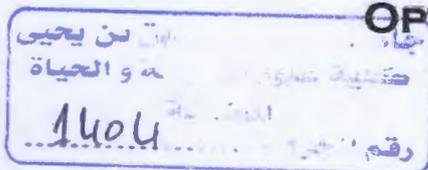


MÉMOIRE



De fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme d'Etudes
Supérieures en Biologie (DES)

OPTION : BIOCHIMIE



BC.21/09

THÈME

LES MARQUEURS TUMORAUX SÉRIQUES ET LEURS UTILITÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DU CANCER

Membres de Jury :

Encadreur : KEBSA Wided

Examineur: LAHOUEL Mesbah



Présenté par:

AMIOUR Radia

LAOUIRA Nadia

BRAHIMI Nawel

PROMOTION JUIN 2009

July 23 / 06 / 2009

Dr. LAHOUEL N.

23
~

Remerciement

*Nous remercions **Dieu** le tout puissant qui nous a donné le courage, la patience et la force pour élaborer ce travail.*

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance et notre gratitude pour tous ceux qui nous ont aidé et encouragé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire plus particulièrement :

*Notre encadreur M^{lle} **Kebsa Wided** qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadré et soutenu par ses conseils et ses efforts durant la préparation de notre mémoire.*

*Nous remercions également l'examineur **Dr Lahouel Mesbah** pour avoir accepté de juger ce modeste travail*

Nous n'oublions pas l'aide et le soutien de nos familles et de nos amies. Merci à nos parent pour avoir toujours cru en nous. Merci de nous avoir soutenue dans cette voie, merci de votre présence, de vos encouragement, de vos conseils, merci pour tout.

Radia, Nadia, Nawel

2009

Sommaire

INTRODUCTION	1
I. Généralités sur les marqueurs tumoraux	2
I.1. Historique	2
I.2. Définition d'un marqueur tumoral	2
I.3. Limites constitutionnelles des marqueurs tumoraux actuels	2
I.4. Classification des marqueurs tumoraux circulants	2
I.5. localisation tumorales et marqueurs associés	3
I.6. Sécrétion ectopique des marqueurs hormonaux	5
I.7. Les techniques des dosages	6
I.7.1. la méthode de dosage immun enzymatique (EIA)	6
I.7.2. La méthode Radio-immunologique RIA	6
I.7.3. La méthode du Fluoro-immunologie	6
I.8. Les problèmes rencontrés	6
I.8.1. Variabilité biologique	6
I.8.2. Variabilité analytique	6
I.8.2.1. Etape pré-analytique	6
I.8.2.2. Etape analytique	7
I.8.3. variabilité inter-techniques	9
I.9. Seuil de décision	9
I.9.1. Test discriminant	9
I.9.2. Performance diagnostique d'un cancer	10
I.9.3. Courbes ROC	10
I.9.4. Choix du seuil de décision	11
I.9.5. Valeurs seuils	11
II. Cinétique des marqueurs tumoraux et leurs applications cliniques	12
II.1. Cinétique des marqueurs tumoraux	12
II.1.1. Cinétique des marqueurs tumoraux sous traitement	12
II.1.1.1. Modèles compartimentaux	12
II.1.1.2. Critère biologique d'efficacité thérapeutique	13
II.1.1.2a. Concentration initiale du marqueur	14
II.1.1.2b. Augmentation paradoxales	14
II.1.1.2c. Demi-vie initiale	15
II.1.1.2d. Cinétique tardive de décroissance	17
II.1.1.2e. Nadir	17
II.1.2. Surveillance post-thérapeutique	18
II.1.2.1. Croissance exponentielle	18
II.1.2.2. Temps de doublement	19
II.2. Applications cliniques des marqueurs tumoraux	20
II.2.1. Le dépistage	20
II.2.2. Le diagnostic	20
II.2.3. Stadification et pronostic	21
II.2.4. Suivi de l'efficacité thérapeutique	21
II.2.4.1. cas d'une chirurgie de la tumeur primitive	21
II.2.4.2. Lors de la chimiothérapie	21
II.2.5. Surveillance des patients traités	21
III. Principaux marqueurs tumoraux et leurs applications	23
III.1. L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)	23
III.1.1. Définition	23
III.1.2. Description	23
III.1.2.1. Structure	23
III.1.2.2. Synthèse	23
III.1.2.3. Récepteurs	23

III.1.2.4. Fonction cellulaire	23
III.1.2.5. Valeurs de référence	23
III.1.2.6. Principales causes d'élévation de l'ACE.....	24
III.1.2.7. ACE et cancer colorectal	24
III.1.2.7a. Place de l'ACE dans le dépistage et le diagnostic précoce des cancers colorectaux.....	24
III.1.2.7b. Bilan initial.....	24
III.1.2.7c. Surveillance après traitement initial.....	25
III.1.2.7d. Le suivi du traitement palliatif d'une reprise évolutive.....	25
III.1.2.7. Intérêt de l'ACE dans le cancer du sein	25
III.2. Alpha Foeto-Protéine AFP	26
III.2.1. Description	26
III.2.1.1. Structure	26
III.2.1.2. Synthèse et demi-vie.....	26
III.2.1.3. Fonction cellulaire	26
III.2.2. Les causes d'élévation du taux de l'AFP.....	26
III.2.3. L'intérêt de l'AFP dans le Carcinome Hépato-Cellulaire (CHC).....	27
III.2.3.1. Dans le dépistage et le diagnostique du CHC.....	27
III.2.3.2. Dans le suivi	27
III.2.4. L'intérêt de l'AFP dans le cancer du testicule.....	27
III.3. Antigène Carbohydre 19-9 (CA 19.9)	27
III.3.1. Définition	27
III.3.2. Description	28
III.3.2.1. Structure et gènes.....	28
III.3.2.2. Synthèse.....	28
III.3.2.3. Récepteurs	28
III.3.2.4. Fonction cellulaire	28
III.3.2.5. Temps de demi-vie	28
III.3.2.6. Valeur de référence	28
III.3.3. Principales causes d'élévation du CA 19.9.....	28
III.3.4. Le rôle de CA 19.9 dans les pathologies	29
III.3.4.1. Le CA 19-9 dans le cancer colorectal	29
III.3.4.1a. Dépistage et diagnostic précoce des cancers colorectaux.....	29
III.3.4.1b. Stadification et pronostic	29
III.3.4.1c. Surveillance après traitement	29
III.3.4.2. Le CA 19.9 dans le cancer du pancréas.....	30
III.3.4.2a. Le dosage du CA 19.9 à-t-il un intérêt dans le dépistage et le diagnostic du cancer du pancréas ?	30
III.3.4.2b. Le taux du CA 19-9 à-t-il une valeur pronostique ?.....	30
III.4. Antigène Carbohydre CA15-3.....	30
III.4.1. Définition	30
III.4.2. Description	30
III.4.3. Gène.....	31
III.4.4. Synthèse.....	31
III.4.5. Fonction cellulaire	31
III.4.6. Spécificité	31
III.4.7. Sensibilité	31
III.4.8. Intérêt du CA 15-3 dans le cancer du sein.....	31
III.4.8.1. Dépistage et diagnostic précoce	31
III.4.8.2. Bilan d'extension	32
III.4.8.3. Surveillance après traitement initial	32
III.4.8.4. Suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase.....	32
III.5. Antigène Carbohydre 125 (CA125).....	32
III.5.1. Définition.....	32
III.5.2. Description	33
III.5.2.1. Structure	33

III.5.2.2. Valeur seuil et demi-vie	33
III.5.2.3. Fonction cellulaire	33
III.5.3. CA ₁₂₅ et dépistage du cancer de l'ovaire	33
III.5.4. CA ₁₂₅ et diagnostic du cancer de l'ovaire.....	33
III.5.5. CA ₁₂₅ et suivie thérapeutique.....	34
III.5.6. CA ₁₂₅ ET suivi de récidence	34
III.6. L'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA)	34
III.6.1. Définition.....	34
III.6.2. Description	34
III.6.2.1. Structure	34
III.6.2.2. Synthèse.....	34
III.6.2.3. Élimination du PSA.....	35
III.6.2.4. Valeurs de référence	35
III.6.2.5. Vitesse du PSA (dosages répétés du PSA)	35
III.6.2.6. Densité du PSA.....	35
III.6.3. Les causes d'élévation et de diminution du PSA	35
III.6.3.1. Les causes d'élévation du PSA	35
III.6.3.2. Les causes de diminution du PSA	35
III.6.4. PSA dans le dépistage et diagnostic précoce du cancer de la prostate	36
III.6.5. PSA et détermination du stade	36
III.6.6. PSA dans la surveillance des cancers traités	36
III.7. Hormone chorionique gonadotrophine (HCG)	36
III.7.1. Définition	36
III.7.2. Description	36
III.7.2.1. Structure	36
III.7.2.2. Gènes	37
III.7.2.3. Synthèse.....	37
III.7.2.4. Demi-vie	37
III.7.3. Les causes d'élévation de l'HCG	37
III.7.3.1. La sécrétion physiologique.....	37
III.7.3.2. La Sécrétion pathologique.....	37
III.7.4 Rôle de l'HCG.....	38
III.7.4.1. Rôles physiologiques de l'HCG.....	38
III.7.4.2. Rôles pathologiques de l'HCG.....	38
III.8. La thyroglobuline (Tg)	39
III.8.1. Définition.....	39
III.8.2. Description	39
III.8.2.1. Structure	39
III.8.2.2. Synthèse et gènes.....	39
III.8.2.3. Fonction cellulaire.....	40
III.8.2.4. Temps de demi vie.....	40
III.8.2.5. Valeurs de référence	40
III.8.3. Principales causes d'élévation de la Tg.....	40
III.8.4. Rôle de la thyroglobuline aux différentes étapes de la maladie	40
III.8.4.1. Intérêt dans le dépistage et le diagnostic	40
III.8.4.2. Suivi des cancers après traitement initial.....	40
III.8.5. Rôle du dosage des anticorps au cours du suivi de la maladie	41
III.9. La calcitonine	41
III.9.1. Définition.....	41
III.9.2. Description	41
III.9.3. Demi- vie de la calcitonine.....	41
III.9.4. Valeurs de référence	41
III.9.5. élévation de la calcitonine en dehors du cancer médullaire de la thyroïde.....	41
III.9.6. Dépistage et diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde	42
III.9.7. Surveillance du cancer médullaire de la thyroïde.....	42

III.10. Antigène Carbohydrate 50 (CA50)	42
III.11. L'antigène Carbohydrate 72-4 (CA72-4)	43
III.11.1. Description	43
III.11.2. L'intérêt clinique du CA72-4	43
III.12. L'Enolase Neuro-Spécifique NSE.....	44
III.13. Les catécholamines urinaires (Cau).....	44
III.14. La Villine.....	44
III.15. La Mucin-Like Carcinoma associated antigen (MCA).....	44
III.16. Le cyfa 21-1	45
III.17. La phosphatase acide prostatique (PAP)	45
III.18. La protéine S-100B.....	45
III.19. L'antigène tissulaire polypeptidique (TPA)	45
III.20. L'Antigène Squamous Cell Carcinoma (SCC).....	45
III.21. Lactate déshydrogénase (LDH).....	46
CONCLUSION	47
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT : 5 Hydroxy Tryptamine ou Sérotonine

ACE: Antigène Carcino-Embryonnaire

ADH : Hormone antidiurétique

AFP : Alpha-Foeto-Protéine

AMH : Hormone Anti-Mullerienne

BCM : Breast Cancer-Mucin

BTA : Bladder Tumor Antigen

CA : Cancer Antigen

CAM : Cell Adhesion Molécule

CASA : cancer Associated Serum Antigen

Cau : Catécholamines urinaires

CBPE : Carcinome Broncho- Pulmonaire Epidermoïde

CBPPC : Carcinome Broncho- Pulmonaire à Petites Cellules

CHC : Cancer Hépatocellulaire

CMT : Cancer Médullaire Thyroïdien

CRF : Corticotrophin Releasing Factor

CT: calcitonine

DA : Dopamine

EIA : immuno-enzymatique

EPO : érythropoïétine

FAP : Phosphatases Acides Prostatiques

FIA : Fluoro-Immunologie Assay

FN : faux négative

FP : faux positive

FSH: Hormone Folliculo Stimulante

GETC : Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine

GH : Growth Hormone

HPL : Hormon Lactogène Placentaire

HVA : Acide Homo Vanillique

ICAM : Molécule d'Adhésion Inter Cellulaire

JATI: Tumor Associated Tripsin Inhibitor

LDH : Lactate Deshydrogénase

LH: hormone lutéinisante

MCA : Mucin- like Carcinoma associated Antigen

MNu : Méta Néphrine urinaire

MT: marqueur tumoral

NSE: Neuron Specific Enolase

OVCA : Ovarian Cancer Antigen

PAP : Phosphatase Acide Prostatique

Pg : Prostaglandine

PSA : Antigène Spécifique de la Prostate

PTH : parathormone

RIA : Radio-Immunologique Assay

SCC: Squamous Cell Carcinoma antigen

SE : sensibilité

SP : spécificité

T_{1/2} : temps de demi-vie

Td : Temps de doublement

Tg : Thyroglobuline

VMAu : Acide vanyl Mandélique urinaire

VN : Vrais Négative

VP : Vrais Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

TAG: Tumor Associated Glycoprotéin

Adénocarcinome : Tumeur maligne développée à partir d'un tissu glandulaire (sein, thyroïde, prostate, prostate, etc...).

Aménorrhée : L'aménorrhée primaire est l'absence d'apparition des règles après l'âge de 16 ans. L'aménorrhée secondaire est la disparition des règles depuis au moins trois mois chez une femme antérieurement réglée.

Carcinoïde : Tumeur bénigne ou maligne peu volumineuse qui se développe surtout dans les muqueuses digestives.

Carcinome : Toute tumeur maligne développée à partir d'un tissu épithélial.

Chimiothérapie : Administration d'un produit chimique afin de guérir une maladie ou d'entraver sa progression.

Cholestase : Diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire.

Choriocarcinome : Tumeur maligne rare qui se développe dans l'utérus à partir du placenta, après une grossesse, ou, chez l'homme, dans le testicule.

Cirrhose : Maladie chronique du foie caractérisée par une réorganisation tissulaire et une altération cellulaire.

Dépistage : Recherche actif dans une population de signe de maladie latente, généralement à l'aide des méthodes simples et non coûteuses.

Diabète gestationnel : Diabète sucré transitoire survenant pendant la grossesse.

Diagnostic : Détermination de la nature d'une maladie, d'après les renseignements donnés par la maladie, l'étude de ces signes et symptômes les résultats des épreuves de laboratoire.

Echographie : Technique d'imagerie médicale utilisant les ultrasons.

Echotomographie : Echographie en mode bidimensionnel fournissant des images de différents plans de coupe de l'organisme.

Emphysème pulmonaire : Affection diffuse des poumons caractérisée par une distension des alvéoles avec destruction de leur paroi.

Endocrine : Glande endocrine qui déverse dans le sang son produit de sécrétion.

Endométriose : Affection gynécologique caractérisée par la présence de fragments de muqueuse utérine (endomètre) en dehors de leur localisation normale.

Enphysème : Gonflement du tissu cellulaire par introduction d'air, à la suite d'un traumatisme des voies respiratoires.

Fibrome : Tumeur bénigne du tissu conjonctif fibreux.

Gonadotrophine : Hormone sécrétée par l'hypophyse qui stimule l'activité et la sécrétion hormonale des gonades.

Granulose : Petite tumeur cutanée arrondie.

Hématocèle : Accumulation de sang dans les cul-de-sac de Douglas.

Hémochromatose : Maladie métabolique consécutive à l'accumulation de fer dans les tissus de l'organisme.

Hémodialyse : Méthode d'épuration du sang au moyen d'un rein artificiel.

Homéostasie : Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur entre les limites des valeurs normales.

Hyperplasie : Augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent.

Immunosuppresseur : Médicament qui atténue ou supprime les réactions immunitaires de l'organisme.

Immunothérapie : Traitement qui vise à stimuler les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

Incompatibilité foetomaternelle : Antagonisme entre le sang d'une femme enceinte et celui du fœtus.

Lithiase biliaire : Il s'agit des calculs qui se forment dans la vésicule biliaire et qui peuvent migrer dans les voies excrétrices biliaires.

Lithiase : Maladie caractérisée par la présence de calculs dans un organe ou dans un canal excréteur.

Maladie osseuse de paget : Cette maladie de cause inconnue atteint surtout les personnes âgées, caractérisée par la production, dans un ou plusieurs os, d'un tissu osseux de structure grossière, elle peut ne se traduire par aucun symptôme ou être à l'origine de douleurs et de déformation.

Mélanome : Tumeur maligne de la peau.

Mésothéliome : Tumeur bénigne ou maligne se développant aux dépens du mésothélium (tapissant la surface interne de certaines membranes séreuses).

Métastases : Foyer de cellules cancéreuses, en rapport avec un cancer primitif mais développé à distance de ce dernier et sans continuité avec lui.

Métrorragie : Saignement vaginal (hémorragie utérine) survenant en dehors des règles.

Microvillosité : Repli creux de petite taille tapissant la muqueuse de certaines cavités de l'organisme.

Môle hydatiforme : Tumeur, le plus souvent bénigne formée par une dégénérescence des villosités chorales du placenta pendant la grossesse.

Mucine : Terme de chimie. Substance analogue à la mucosine.

Mucoviscidose : Maladie héréditaire caractérisée par une viscosité anormale du mucus que sécrètent les glandes pancréatiques et bronchiques.

Mucus : Substance visqueuse, composée de protéine et des glucides appelés mucines, sécrétée par les cellules mucipares des muqueuses (respiratoires, digestives, génitales).

Myélome : Prolifération maligne, d'origine inconnue, des plasmocytes dans la moelle osseuse.

Neuroblastome : Tumeur maligne de la glande médullosurrénale ou plus rarement, des ganglions sympathique du système nerveux autonome.

Nodules : Lésion cutanée ou muqueuse bien délimitée, de forme approximativement sphérique et palpable.

Orchidectomie : Ablation chirurgicale d'un testicule.

Pancréatite : Inflammation aigüe ou chronique du pancréas

Phéochromocytome : Tumeur, le plus souvent bénigne, développée dans la glande médullosurrénale, plus rarement, dans la chaîne paraganglionnaire sympathique et sécrétant des catécholamines responsables d'une hypertension artérielle sévère et de troubles du rythme cardiaque.

Polype : Tumeurs généralement bénignes, les polype s'implantent sur les parois muqueuses des cavités naturelles(pharynx,fosses,nasales,etc....)qu'ils peuvent obstruer.

Ponction : Acte consistant à introduire une aiguille ou à pratiquer une ouverture étroite dans un tissu , un organe , une cavité naturelle ou pathologique pour en extraire un gaz un liquide ou pour en prélever un échantillon.

Pronostic : Prévision sur l'évolution d'une maladie y compris son issue chez un sujet déterminé.

Radiothérapie : Utilisation des rayonnements ionisant dans le traitement de certaines maladie, essentiellement celui des cancer.

Récidive : Réapparition d'une maladie, plus au moins longtemps après sa guérison, en particulier par suite d'une nouvelle infection.

Séminome testiculaire : Tumeur maligne du testicule, développée aux dépens de ses cellules germinales.

Séreux : Qui a rapport avec la sérosité, qui a le caractère de la sérosité. La partie séreuse du sang. En termes d'anatomie, membranes séreuses, membranes qui sécrètent un liquide analogue à la lymphe,

Tomodensitométrie :Examen radiologique utilisant le tomodensitomètre,ou scanner à rayons x, qui permet d'obtenir,sous forme d'images numérique,des coupes très fines des organes examinés.

Tractus : Groupe d'organes creux ou de canaux naturels ayant une fonction commune.

Trisomie 21 : Anomalie chromosomique résultant d'un chromosome 21 surnuméraire.

Trophoblaste : Couche cellulaire périphérique de l'œuf, formée lorsque celui-ci est encore au stade de blastocyte et qui est à l'origine du placenta.

Tuberculose : Maladie infectieuse contagieuse due à une bactérie, *mycobacterium tuberculosis*, ou bacille de Koch.

Tumeur : Production pathologique, non inflammatoire, de tissu de nouvelle formation.

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. HISTOGRAMME DE DISTRIBUTION RECOUVREMENT DES CONCENTRATIONS D'UN PARAMETRE CHEZ DES PATIENTS SAINS ET MALADES.....	9
FIGURE 2. HISTOGRAMME DE DISTRIBUTION AVEC RECOUVREMENT DES CONCENTRATIONS DE MARQUEURS TUMORAUX CHEZ DES PATIENTS SAINS ET MALADES.....	9
FIGURE 3. COURBE ROC TYPIQUE	10
FIGURE 4. MODELE A UN COMPARTIMENT.....	12
FIGURE 5. MODELE A DEUX COMPARTIMENTS.....	13
FIGURE 6. REPRESENTATION D'UNE COURBE THEORIQUE D'EVOLUTION DE MARQUEUR SOUS TRAITEMENT TRACE EN CORDONNEES SEMI-LOGARITHMIQUES	14
FIGURE 7. PROFIL EVOLUTIF CARACTERISTIQUE DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE	15
FIGURE 8. MODALITE D'INTERPRETATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE A PARTIR DU TEMPS DE DEMI-VIE	15
FIGURE 9. MODELE DE CROISSANCE A UN COMPARTIMENT.....	18
FIGURE 10. PARAMETRES CARACTERISTIQUE D'UNE RECIDIVE BIOLOGIQUE.....	19
FIGURE 11. RECIDIVE DONT LA NATURE METASTATIQUE EST DEDUITE LA VALEUR DE TEMPS DE DOUBLEMENT.....	19
FIGURE 12. REPRESENTATION SCHEMATIQUE TRES SIMPLIFIEE DU ROLE PHYSIOLOGIQUE DU HCG.....	20
FIGURE 13. REPRESENTATION SCHEMATIQUE TRES SIMPLIFIEE DU ROLE PHYSIOLOGIQUE DU HCG.....	38

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAUX 1. CLASSIFICATION DES MARQUEURS TUMORAUX IRCULANTS.....	3
TABLEAU 2. LES DIFFERENTES TUMEURS ET LES MARQUEURS TUMORAUX ASSOCIE.....	4
TABLEAU 3. PRINCIPALES SECRETIONS ECTOPIQUES HORMONALES.....	5
TABLEAU 4. SENSIBILITE ET SPECIFICITE D'UN TEST	10
TABLEAU 5. VALEURS SEUILS DE QUELQUES MARQUEURS TUMORAUX ERIQUES... ..	11
TABLEAU 6. DEMI-VIE VRAIES DES PRINCIPAUX MARQUEURS TUMORAUX APRES CHIRURGIE RADICALE.....	16
TABLEAU 7. DEMI VIE DE CERTAINS MARQUEURS TUMORAUX SOUS CHIMIOOTHERAPIE.....	16
TABLEAU 8. PRINCIPAUX CRITERES CINETIQUES D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE.....	18
TABLEAU 9. EFFICACITE DES PRINCIPAUX MARQUEURS TUMORAUX AUX DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE CANCEREUSE.....	22

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La transformation néoplasique des cellules normales en cellules cancéreuses avec un phénotype tumorigénique s'accompagne d'une accumulation d'altérations géniques qui peuvent conduire à des modifications de l'expression de protéines, à des altérations de leur structure ou de leur fonction. Ces changements qui se produisent exclusivement ou plus fréquemment dans les cellules cancéreuses peuvent être détectés dans les fluides biologiques et les protéines ou les peptides dont l'expression ou la structure est modifiée peuvent être utilisés comme marqueurs sériques des tumeurs (Bellet et al.,2008).

Les marqueurs tumoraux sériques sont donc des substances (protéines) qui sont produites principalement par les cellules cancéreuses et que l'on retrouve dans le sang. La quantité des marqueurs présents dans la circulation sanguine reflète souvent le nombre de cellules cancéreuses présentes dans la tumeur ou le nombre de cellules cancéreuses qui se sont disséminées à distance de la tumeur pour former des métastases. Historiquement, le premier marqueur tumoral est la phosphatase acide prostatique décrite en 1938 (Griffiths et al.,1983), vingt sept années plus tard les premières approches pour identifier de nouveaux marqueurs tumoraux étaient basées sur l'identification de ces marqueurs à partir d'observation faite en clinique et en anatomie pathologique ou en biologie. Ainsi, Gold et Freedman ont été les premiers à observer l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) dans les cellules cancéreuses colorectales (Gold et al., 1965).

La mortalité due au cancer est plus élevée dans le monde, trop de patients sont encore victimes d'un diagnostic tardif alors que les perspectives de guérison sont bien meilleures lorsque ceux-ci bénéficient d'un dépistage régulier et donc d'un diagnostic plus précoce et d'un bon suivi après traitement.

Les marqueurs tumoraux ont longtemps été considérés comme des molécules mystérieuses auxquelles étaient attribués de nombreux pouvoirs dont celui de dépister et de diagnostiquer les cancers à partir d'une simple prise de sang. En dépit de la méconnaissance que l'on avait de leur structure et de leur mode d'action la simplicité de leur dosage a conduit à une banalisation de leur prescription. L'utilisation souvent anarchique de ces indicateurs de la maladie cancéreuse est à l'origine de recommandations très restrictives que nous connaissons actuellement.

Depuis une dizaine d'années, notre connaissance de la structure moléculaire des marqueurs tumoraux s'est améliorée. Divers travaux ont en effet décrit l'implication de certaines de ces molécules dans les mécanismes cellulaires de contrôle de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique.

Cette approche bibliographique vise à mettre le point sur ces nouvelles connaissances du rôle biologique des marqueurs tumoraux qui constitue une base prometteuse pour de nouvelles approches en cancérologie. Nous envisagerons également le concept des marqueurs tumoraux sériques et les principaux problèmes liés au dosage de ces molécules avant d'aborder les aspects majeurs de leurs utilisations cliniques.

CHAPITRE I

Généralités

Sur

Les Marqueurs Tumoraux

I. Généralités sur les marqueurs tumoraux

I.1. Historique des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux ne sont pas de connaissance récente. Dès 1848 était découverte au cours de myélome une « protéine » urinaire qui précipitait lors du chauffage à 40° et se redissolvait au delà de 70°: il s'agissait de la protéine de Bence-Jones correspondante à l'élimination de chaîne légères produites en excès par les plasmocytes tumorales. En 1936 étaient découvertes les phosphatases acides prostatiques, puis en 1940 les phosphatases alcalines. La découverte de l'alpha-foetoprotéine (AFP) date de 1956, celle de l'antigène carcino-embryonnaire ACE de 1965. En 1975 est apparue la technique des anticorps monoclonaux (ACM) permettant la caractérisation de nombreux marqueurs tumoraux et le développement de leur dosage. En 1985 a été décrit pour la première fois l'intérêt pronostique de l'amplification ou de l'hyperexpression de certains oncogènes. Le développement récent de la protéomique laisse envisager pour un avenir proche l'isolement et l'identification de nouveaux marqueurs tumoraux pour lesquels le développement d'ACM spécifiques permettra un dosage simple et fiable (Riedinger et al., 2005).

I.2. Définition d'un marqueur tumoral

Un marqueur tumoral peut se définir comme toute substance correspondant à la présence ou au développement d'une tumeur maligne. En biochimie clinique, le terme de marqueur tumoral correspond à des substances sécrétées dans le sang par les cellules cancéreuses et détectées par les méthodes analytiques de biochimie. La concentration de ce marqueur devrait montrer une corrélation nette entre le taux de marqueur (concentration sérique) et la taille de la tumeur. Un marqueur idéal serait utile au dépistage, au diagnostic, à la stadification, au pronostic, à la surveillance des traitements et au suivi pour détecter les récurrences de façon précoce (Symann et al., 2005-2006).

I.3. Limites constitutionnelles des marqueurs tumoraux actuels

Les marqueurs tumoraux ne sont pas statiques et leur expression varie au cours du temps en fonction de l'état général du patient, du processus tumoral ou des traitements. En pratique, bien qu'un grand nombre de marqueurs présomptifs ait été identifié, peu d'entre eux ont été promus et recommandés pour une utilisation diagnostique dans la population générale. Leur utilisation est actuellement limitée le plus souvent à l'établissement du bilan initial du cancer, à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et à la surveillance d'une récurrence (Solassol et al., 2005). Actuellement, il existe peu de marqueurs possédant une spécificité et une sensibilité suffisantes pour avoir une utilité en clinique dans le diagnostic des stades précoces des cancers. Seuls l'antigène prostatique spécifique (PSA) et la thyrocalcitonine sont utilisés en routine, respectivement pour le dépistage et le diagnostic des cancers de la prostate et des formes familiales de cancers médullaires de la thyroïde. Toute la difficulté consiste à les identifier et à les doser dans la circulation générale (solassol et al., 2005).

I.4. Classification des marqueurs tumoraux circulants

De nombreuses substances présentes en quantité plus importante chez le sujet cancéreux que chez le sujet sain sont utilisées comme marqueur tumoral. Différent par leur origine, leur structure biochimique, leur mode d'activité, leur site d'action, les marqueurs tumoraux ont fait l'objet de multiples tentatives de classification toutes assez imparfaites. La classification présentée ci-dessous ne concerne que les marqueurs biologiques circulants libérés par la tumeur ou par les tissus sains environnants. Elle a l'avantage de prendre en compte un grand nombre de marqueurs tumoraux actuellement disponibles sans toute fois être exhaustive (Riedinger et al., 2005).

Tableaux 1. Classification des marqueurs tumoraux circulants (Riedinger et al., 2005).

1 - Glycoprotéines membranaires ou sécrétées
Mucines : CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, CA 125
Molécules d'adhésion : ACE
Transporteurs : AFP
2 - Enzymes et dérivés
PAP, PSA, NSE, SCC
3 - Hormones et dérivés (sécrétions eutopiques et ectopiques)
hCG et chaînes β libres, Tg, CT, PTH, CgA
Hormones digestives et pancréatiques : gastrine, glucagon, insuline, V.I.P., somatostatine
Hormones hypophysaires et hypothalamiques : LH, TSH, GH, ACTH, ADH
Catécholamines et dérivés, 5-HT, 5-HIAA
4 - Molécules du cytosquelette
Cyfra 21-1, TPA, TPS, TATI.
5 - Glycosaminoglycanes
Acide hyaluronique
6 - Immunoglobulines monoclonales
7 - MT témoinnant d'une réaction de l'hôte à l'invasion tumorale
CA 125, enzymes (LDH, P. Alc., γ GT), ferritine, polyamines (spermine, spermidine, putrescine), β 2 microglobuline, protéines inflammatoires, marqueurs viraux associés à la prolifération

ACE: antigène carcino-embryonnaire, ACTH : corticotrophine, ADH : hormone antidiurétique, AFP : alpha-foetoprotéine, CA Cancer Antigen, CA : chromogranine A, CT: calcitonine, γ GT: gamma glutamyl transferase, GH : hormone de croissance, hCG: hormone chorionique gonadotrope, 5-HAA : acide 5 hydroxy indole acétique, LDH : lactate deshydrogénase, LH : prolactine, MT: marqueur tumoral, NSE: Neuron Specific Enolase, RA1c phosphatase alcaline, PAP : Phosphatases acides prostatiques, PSA : Antigène spécifique de prostate, PTH : parathormone, SCC: Squamous Cell carcinoma antigen, TATI: Tumor Associated Tripsin Inhibitor Tg : thyroglobuline, TFA : antigène polipeptidique tissulaire, TPS: antigène polipeptidique tissulaire spécifique, TSH : thyrostimuline, V.I.R : Vasoactive Intestinal polipeptide.

I.5. Localisation tumorale et marqueurs associés

Le tableau(02) présente les principaux marqueurs tumoraux associés aux différents types histologiques de différentes tumeurs. Les marqueurs secondaires n'offrent pas d'avantage en terme de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal (Riedinger et al., 2005)

Tableau 2. Les différentes tumeurs et les marqueurs tumoraux associés (Ridinger et al., 2005).

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Œsophage	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9)
Estomac	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
	Adénocarcinome	CA 72-4 (CA 19-9, ACE)
	Carcinoïde	5-HIAAu (5-HTPu, 5-HT, NSE)
Foie	Carcinome	AFP (ACE)
	Métastase	ACE, AFP, CA 19-9, CA 15-3, NSE
Voies biliaires	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE)
Pancréas	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE, CA 50)
	Endocrine	Hormones digestives (1), NSE
Grêle	Carcinoïde	5-HIAAu (5-HT, NSE)
Côlon -rectum	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9, CA 50, CA 195, CA 72-4, TAG 72, CA 242, Villine)
Anus	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Sein	Adénocarcinome	CA 15-3 - ACE (MCA, BCM, CA 549, CA 27.29, CA M 26, CA M 29) HER-2 ECD
Ovaire	Séreux	CA 125 (OVCA, CASA)
	Mucineux	CA 19-9 (ACE, CA 72-4)
	Germinal	AFP, β hCG totale
	Granulosa	Inhibine (oestradiol, AMH)
Utérus (col)	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Endomètre	Adénocarcinome	CA 125 - CA 19-9
Placenta	Trophoblastique	hCG et hCG β libre (HPL)
Médulesurrénale	Phéochromocytome	CgA, VMau, MNu, CAu (NSE)
Poumon	Adénocarcinome	ACE
	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
	A petites cellules	NSE, CgA
	Carcinoïde	5-HIAAu (5-HTPu, NSE)
Plèvre	Mésothéliome	Acide hyaluronique dans liquide pleural
Sphère ORL	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Thyroïde	Médullaire	Calcitonine, ACE, CgA
	Différencié	Thyroglobuline
Système nerveux	Neuroblastome	NSE, HVAu, VMau, DA
Peau	Mélanome	Protéine S100 β
Diffus	Endocrine	CgA, NSE, (MIA)

I.6. Sécrétion ectopique des marqueurs hormonaux

La sécrétion ectopique de marqueur (littéralement =qui n'est pas à sa place) correspond à une sécrétion de marqueur par un tissu incapable de le produire normalement .Cette sécrétion à l'origine des syndromes paranéoplasique est évoquée chaque fois que la symptomatologie d'une tumeur n'est expliquée ni par son siège ,ni par son extension .En effet ,certaines tumeurs d'origine non endocrine synthétisent et libèrent des hormones (ou des substance se comportant comme telles) qui peuvent agir sur les organes cibles et produire des effets parfois considérables. Il est généralement difficile voire impossible de conclure à leur identité structurale et immunologique avec les hormones sécrétés par les glandes appropriées. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la production par le tissu néoplasique d'hormones qu'il ne produit pas normalement : hybridation cellulaire et surtout dérégulation des gènes correspondants (Riedinger et al., 2005).

Tableau 3. Principales sécrétions ectopiques hormonales (Riedinger et al., 2005).

	ACTH	ADH	CT	CRF	EPO	FSH	Gastrine	Glucagon	HCG	HGH	Insuline	LH	MSH	Pg	PTH	Réline	Sécrétine	Somatostat.	TSH	VP
Apudome																				
CBPE																				
CBPPC																				
Carcinôdes																				
Duodénum																				
T. embryonnaires																				
T. hépatique																				
Hémangioblastome																				
CMT																				
Mésenchyme																				
Neuroblastome																				
Neurofibrome																				
CEsophage																				
Ovaires																				
Pancréas endocrine																				
Pancréas exocrine																				
Phéochromocytome																				
Prostate																				
Rein																				
Schwannome																				
Seins																				
Sympathoblastome																				
SRE																				
Testicules																				
Thymus																				
Utérus																				

I.7. Les techniques des dosages des marqueurs tumoraux

Les techniques des dosages des marqueurs tumoraux reposent généralement sur des techniques immunométrique (EIA, RIA, FIA....).

I.7.1. La méthode de dosage immunoenzymatique (EIA)

Cette méthode consiste à utiliser une enzyme énorme par rapport à la molécule à doser. Comme les concentrations sont très faibles, la récupération fait appelle à un anticorps. C'est un dosage immuno-enzymatique, dont la méthodologie la plus connue est celle des tests de type Elisa. Le principe de cette dernière est l'introduction d'une solution de l'échantillon sur une paroi recouverte d'un anticorps adapté fixé à la surface par adsorption. L'ajout ensuite d'un volume connue d'une solution de même composé lié par covalence à une enzyme, les deux formes du composé entrent en concurrence pendant la durée de l'incubation pour se fixer sur les anticorps que porte la paroi (Rouessac et al., 2000).

I.7.2. La méthode Radio –immunologique RIA

Le principe est de créer une compétition entre de la substance à doser marquée radioactive et la substance à doser non marquée. Des anticorps anti-substance à doser sont saturées de substance à doser radioactive. L'ajout de la substance à doser non radioactive va générer une compétition. Plus il y aura de substance à doser froide dans le tube et plus la compétition est forte, l'anticorps va donc se décharger de sa substance radioactive. Et ensuite, On récupère l'anticorps et on compte la radioactive qui lui est associée (Rouessac et al., 2000).

I.7.3. La méthode du Fluoro-immunologie FIA

L'emploi d'un anticorps marqué avec un dérivé fluorescent obtenu à partir de la fluorescéine, de la rhodamine ou d'une luminarine, est utilisé pour nombre d'immunoglobulines humaines et animales. En revanche, la transposition de ce principe au domaine des tests immunochimiques de composé organiques simples est encore quasi inexistante. On peut craindre qu'il se produise une discrimination entre les espèces marquées et non marquées, lorsqu'on récupère par un procédé physicochimique une petite molécule organique ainsi étiquetée. Il existe donc peu d'exemples de dosage comportant une récupération suivie d'un examen de la fluorescence (Rouessac et al., 2000).

I.8. Les problèmes rencontrés

La variabilité des résultats des dosages biologiques est un phénomène bien connu et les sources de ces fluctuations sont d'origines biologique et /ou analytique.

I.8.1. Variabilité biologique

Les fluctuations biologiques ont une double origine : la variabilité interindividuelle liée à l'état du patient (rythme physiologique, vieillissement, pathologies bénignes associées) et la variabilité interindividuelle inhérente à l'hétérogénéité de la population (origine ethnique, facteurs génétiques) (Riedinger et al., 2005).

I.8.2. Variabilité analytique

La variabilité analytique a deux origines : pré- analytique et analytique.

I.8.2.1. Etape pré-analytique

Les variations pré-analytique correspondent à toutes les causes de variation qui vont de la collecte des échantillons jusqu'au début du dosage, c'est à ce niveau qu'ont lieu la plupart des erreurs graves, voici quelque problème pré-analytique (Bonini et al., 2002).

a) Identifications de l'échantillon

Les erreurs d'identité peuvent survenir au moment du prélèvement (erreur sur le patient, erreurs étiquetage), au moment des l'aliquotages du sérum quand l'analyse n'est pas effectuée à partir du tube primaire, ou au moment du positionnement de l'échantillon dans série à doser (Riedinger et al., 2005).

b) Modalités de prélèvement

Les problèmes surviennent souvent dans les situations cliniques difficiles où le prélèvement ne peut être obtenu par l'habituelle ponction veineuse. Ainsi un prélèvement en site implanté (chambre ou cathéter central) est la cause de nombreuses valeurs erronées du fait d'une mauvaise purge du système avant le prélèvement (Basuyau et al., 2001).

c) Qualité de l'échantillon

Dans la plupart des cas les dosages peuvent être réalisés indifféremment sur sérum ou plasma (tube héparine ou EDTA), mais certains trousseaux ou techniques imposent des conditions particulières qu'il faut respecter (Banfi et al., 1997).

d) Conservation des échantillons

En l'absence de réelle étude sur la conservation des échantillons il est conseillé de réduire au minimum la durée de conservation de l'échantillon avant analyse ou de conserver les échantillons à -20°C . Ainsi les échantillons destinés au dosage des PSA total et libre doivent-ils être centrifugés dans l'heure qui suit le prélèvement et congelés d'emblée à -20°C si le dosage est de plus de 24 heures (Omezzine et al., 2004).

I.8.2.2. Etape analytique

Les variations importantes entre les techniques constituent un problème majeur et imposent de conserver la même technique au cours du suivi biologique de chaque patient (Rindinger et al., 2005).

a- Effet crochet (hook effect)

L'effet crochet effet d'inversion à haute dose d'antigène ou « hook effect » se traduit par une chute paradoxale du signal mesuré en présence d'une forte concentration de l'antigène à doser et par l'obtention d'une courbe en cloche (Massyeff et al., 1987). Certains immuno-dosages sont sensibles à l'effet crochet qui induit une sous-estimation des résultats par saturation d'un ou deux anticorps. Le phénomène de « hook effect » est le plus souvent survenu en utilisant soit des techniques à deux étapes avec lavage soit la technologie trace qui permet une mesure en cinétique (Rodbard et al., 1987).

b) Anticorps endogènes

Les techniques actuelles sont sensibles à deux types d'anticorps, les anticorps anti-analyte et les anticorps hétérophiques (Riedinger et al., 2005).

b₁) Anticorps anti-analyte

Le cas le plus connu est celui des anticorps, anti-Tg (thyro-globuline) qui sont retrouvés chez environ 5% à 30% des patients porteurs d'une pathologie thyroïdienne et exempts de maladies auto-immunes caractéristique. Ces auto-anticorps anti-Tg induisent une sous-estimation des résultats obtenus par les techniques immuno-métrique et une surestimation des valeurs mesurées avec une technique par compétition, les techniques immuno-métriques récents réduisent le risque de sous-estimation par l'utilisation d'anticorps reconnaissant des épitopes

très éloignés des sites de fixation des auto-anticorps. Néanmoins aucune des techniques actuelles de dosage ne permet de s'affranchir totalement d'une interférence auto-immunitaire. Lors d'un

dosage de Tg, il faut toujours s'assurer de l'absence de ce problème en réalisant un test de récupération ou en recherchant les Ac anti-Tg (Pichon et al., 2001 ; Spencer et al., 1996).

b₂) Anticorps hétérophiles

Les anticorps hétérophiles sont les anticorps présents dans certains sérums et qui sont dirigés contre l'immunoglobuline animale du réactif. Ces anticorps pourront interférer au cours des différentes étapes immunologique, en particulier dans les techniques immunométriques (Masseyeff et al., 1987), ils vont être le plus souvent à l'origine d'une sur estimation des résultats en se fixant d'une part sur l'anticorps de capture et d'autre part sur l'anticorps traceur, stimulant ainsi la présence de l'antigène (Bascato et al., 1986). On peut noter également une interférence dans les techniques par compétition (Grassi et al., 1994).

c) Hétérogénéité moléculaire

Les problèmes inhérents à l'hétérogénéité moléculaire des marqueurs et à la spécificité des anticorps utilisés par les systèmes de dosage sont complexes (Riedinge et al., 2005).

L'HCG humaine est un bel exemple de polymorphisme de marqueur tumoral (Bidart., 1995). Cette hormone existe sous plusieurs formes circulants qui sont l'HCG dimérique (la seule active), les variants de glycosylation, les sous unités X et B libres, les fragments de chaîne B (B core) et les formes clivées (nicked HCG) (Cole et al., 1989). compte tenu des intérêts cliniques respectifs des différentes formes moléculaires de l'HCG, la spécificité des AC est critique pour la construction d'un dosage immunologique (stenman et al., 1993) et la reconnaissance des différentes formes moléculaire varie selon la configuration de l'immunodosage (O'connor et al., 1994). Ainsi la concentration de BHCG mesurée par les techniques actuelles diffère-t-elle selon que la trousse détecte l'hormone dimérique seule, l'hormone native et sa sous unité B libre ou uniquement la forme libre (Cole et al., 1992).

d) Anticorps du dosage

Les systèmes du dosage des antigènes carbohydrates peuvent utiliser les anticorps de la société centocor ou autre anticorps reconnaissent des épitopes différents d'un même domaine antigénique. Par exemple l'ISOBM workshop après avoir testé 26 AC monoclonaux contre l'ag ca125 a défini pour ce marqueur deux principaux domaines antigéniques : l'un reconnu par l'AC OC125 et l'autre reconnu par l'AC M11 (Nustad et al., 1996).

e) Standardisation

Certaines discordances entre les techniques trouvent leur origine dans la nature des standards utilisés (Basuyau et al., 2002).

f) Effet matrice

L'effet matrice peut conduire à des résultats plus ou moins erronés selon le degré de sensibilité de la technique à la nature et à la quantité de protéines, du diluant, que celle de l'échantillon à analyser ou celle des échantillons de contrôle (Van kamp et al., 1993).

g) Expression de l'antigène

L'épitope du ca19.9 est un dérivé sialylé d'un pentasaccharide associé au groupe sanguin Lewis^a, le lacto-n-fucopentane 1 sialylé (Magnani et al., 1983). les concentrations sériques de CA 19-9 sont sous la dépendance des gènes Lewis (Lc) et sécréteur (se) et les valeurs de référence varient dans un rapport de 1 à 6 selon le génotype de patient (Vestergaard et al., 1999)

les individus Lewis (a-b) ,soit 7% de la population , n'expriment pas le CA 19.9 , mais expriment un antigène voisin , le CA 50-(Ridinger et al., 2005).

I.8. 3. Variabilités intertechniques

Pour toutes ces raisons les variations inter-techniques observées pour un même échantillon sont parfois considérables, à titre d'exemple cette variabilité atteint 25% pour le ca 19.9, 17% pour l'ACE (mais avec des extrêmes pouvant aller jusqu'à 49% sur certains échantillons) (Eche et al., 2001).

I.9. Seuil de décision

I.9.1. Test discriminant

Quand un test parfaitement discriminant la distribution des résultats observés et chez les sujets malade et chez les sujets sains ne se chevauchent pas (figure 01). En L'absence de recouvrement, le seuil de décision est facile à déterminer (Riedinger et al., 2005).

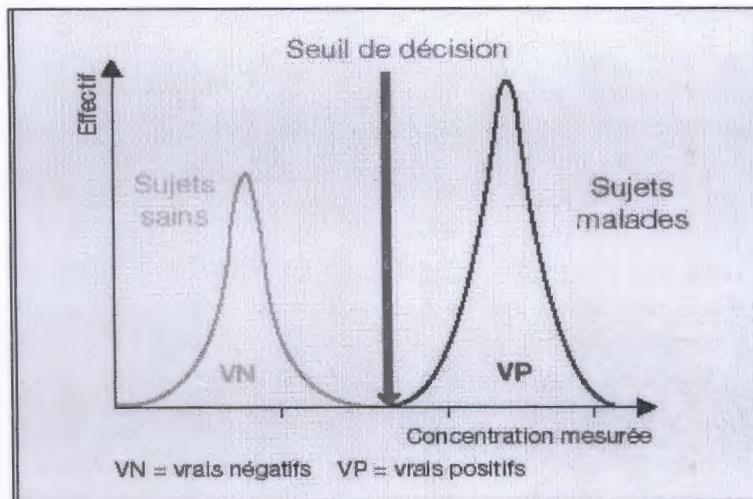


Figure 1. Histogramme de distribution recouvrement des concentrations d'un paramètre chez des patients sains et malades.

Fait de la variabilité biologique et d'une production basale de marqueurs tumoraux non liée au cancer, la distribution des concentrations des marqueurs tumoraux mesurées chez les sujets malades et chez les patients sains se chevauchent (Riedinger et al., 2005).

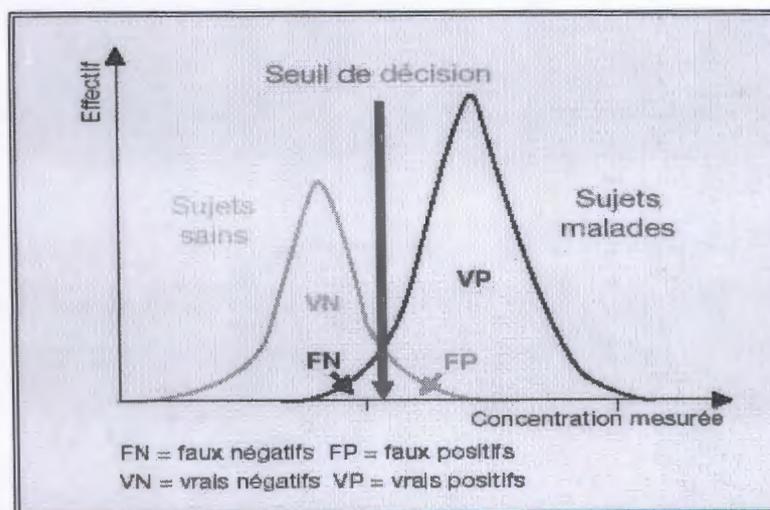


Figure 2. Histogramme de distribution avec recouvrement des concentrations de marqueurs tumoraux chez des patients sains et malades.

De part et d'autre d'une valeur seuil, les malades se répartissent en vrai positifs [VP] ou faux négatifs [FN] selon que le test biologique est positif ou négatif. Les sujets indemnes sont classés vrai négatifs [VN] quand le test est négatif et faux positif [FP] dans le cas contraire (Riedinger et al., 2005).

I.9.2. Performance diagnostique d'un cancer

La qualité diagnostique d'un marqueur tumoral se définit par sa sensibilité et sa spécificité (Tableau 4) ces deux critères importants conditionnent l'intérêt clinique du marqueur. La sensibilité [Se] exprime l'aptitude du dosage à détecter tous les patients malades. Elle est estimée par le pourcentage de VP chez les malades. La spécificité [Sp] exprime l'aptitude du dosage à ne diagnostiquer que les sujets malades (à l'exclusion des sujets sains). Elle correspond au pourcentage de VN chez les sujets sains.

En pratique clinique, c'est la valeur prédictive du résultat d'un test qu'est la notion la plus utile (Tableau 04). La valeur prédictive positive correspond à la probabilité d'être malade lorsque le test est positif. Elle est estimée par le pourcentage de VP chez les patients ayant un test positif. La valeur prédictive négative correspond à la probabilité de ne pas être malade quand le test est négatif. Elle correspond au pourcentage de VN chez les patients ayant un test négatif (Riedinger et al., 2005).

Tableau 4. Sensibilité et spécificité d'un test (Riedinger JM et al., 2005).

Se	Pourcentage de test - chez les sujets malades	$Se = VP / [VP+FN]$
Sp	Pourcentage de test (-) chez les sujets sains	$Sp = VN / [VN+FP]$
VPP	Probabilité de malades si le test est (+)	$VPP = VP / [VP+FP]$
VPN	Probabilité de ne pas être malade si le test est (-)	$VPN = VN / [VN+FN]$

I.9.3. Courbes ROC

La méthode des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics curve) a été développée pour aider les cliniciens et les biologistes à fixer avec objectivité les seuils de décision dont le déplacement affecte à la fois la sensibilité et la spécificité du dosage biologique (Metz et al., 1978).

La forme des courbes permet d'avoir une vision globale et rapide sur les performances de plusieurs tests biologiques. L'allure d'une courbes ROC typique est représentée (figure 03) (Riedinger et al., 2005).

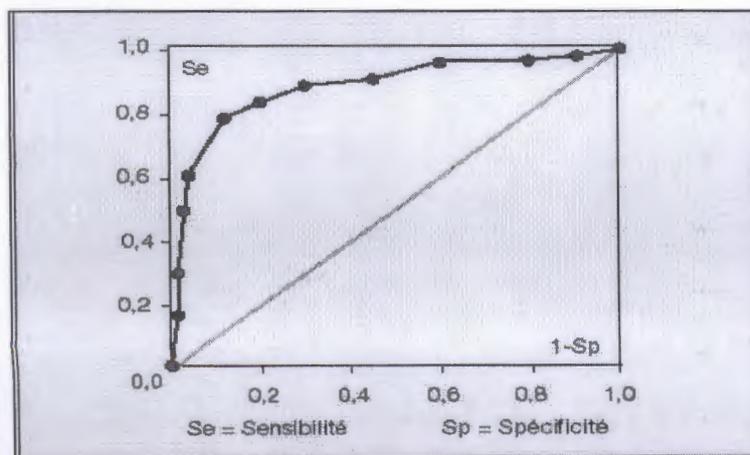


Figure 3. Courbe ROC typique (Riedinger et al., 2005).

Les courbes ROC montrent la relation entre la probabilité de déclarer atteint un individu réellement malade (sensibilité) et la probabilité de déclarer atteint un individu réellement indemne (1-SP) pour toute la gamme des valeurs du seuil de décision. (Riedinger et al., 2005).

I.9.4. Choix du seuil de décision

Le choix du seuil de décision permettant de distinguer les sujets sains des sujets malades est toujours le résultat d'un compromis entre la sensibilité et la spécificité en fonction de la localisation étudiée et de la situation clinique envisagée. Par conséquent, la notion classique de valeurs usuelles est implicable aux marqueurs tumoraux en dehors du diagnostic initial. Si le seuil est déplacé vers les faibles valeurs, le nombre de FN diminue tandis que celui des FP augmente : le test sera de plus en plus sensible et de moins en moins spécifique. A l'opposé le déplacement du seuil vers les valeurs élevées augmente le nombre de FN et diminue celui des FP : le test est de plus en plus spécifique et de moins en moins sensible (Riedinger et al., 2005).

I.9.5. Valeurs seuils

Les valeurs seuils des principaux marqueurs tumoraux correspondent à une utilisation diagnostique et à une discrimination optimale au sein de la population générale des populations de sujets sains et malades (Tableau 5) (Riedinger et al., 2005).

Tableau 5. Valeurs seuils de quelques marqueurs tumoraux sériques (Riedinger et al., 2005).

ACE	< 5 µg.L ⁻¹	CA 72.4	< 6 kU.L ⁻¹	hCG	< 10 U.L ⁻¹ Ⓢ
AFP	< 10 µg.L ⁻¹	CT	< 10 µg.L ⁻¹	hCGβ libre	< 0,1 µg.L ⁻¹
β2micro	< 2,5 µg.L ⁻¹	Cyfra 21.1	< 2,5 µg.L ⁻¹	hCGα libre	< 3 µg.L ⁻¹
CA 125	< 35 kU.L ⁻¹	OVCA	< 33,5 kU.L ⁻¹	NSE	< 25 µg.L ⁻¹
CA 15-3	< 30 kU.L ⁻¹	PAP	< 3 µg.L ⁻¹	Tg	< 70 µg.L ⁻¹
CA 19.9	< 37 kU.L ⁻¹	PSA	Selon âge	SCC	< 2,5 µg.L ⁻¹

CHAPITRE II

Cinétique

Des Marqueurs Tumoraux et Leurs Applications Cliniques

II.1. Cinétique des marqueurs tumoraux

L'étude de la cinétique des marqueurs tumoraux apporte une information en temps réel sur l'efficacité du traitement vis-à-vis des différentes composantes tumorales et représente un atout précieux complémentaire de l'imagerie pour la réponse tumorale globale. De nombreuses publications ont montré que la cinétique d'un marqueur tumoral sous traitement était un facteur pronostique intéressant, pouvant conduire à des modifications de stratégie thérapeutique, notamment pour les tumeurs testiculaires (HCG) et les tumeurs de l'ovaire (CA 125). L'intérêt pronostique de la cinétique de ces marqueurs tumoraux, et notamment du CA 15.3 dans le cancer du sein, comme élément de métastases est également reconnue (Basuyau., 2007).

II.1.1. Cinétique des marqueurs tumoraux sous traitement

L'arrivée dans les laboratoires d'analyses médicales de logiciels de cinétiques, permettant de le tracé automatique des courbes d'évolution des marqueurs tumoraux en fonction du temps, va très rapidement confronter le biologiste à la nécessité de maîtriser l'interprétation des profils évolutifs et des paramètres qui en dérivent (Riedinger et al., 2006).

II.1.1.1. Modèles compartimentaux

L'analyse compartimental est bien connue des gens qui réalisent des études de cinétique cellulaire (Cappelli et al., 1994).

A. Modèle mono compartimental

Une décroissance exponentielle du marqueur est compatible avec un système mono compartimental (Labaune et al., 1984) (figure 4).

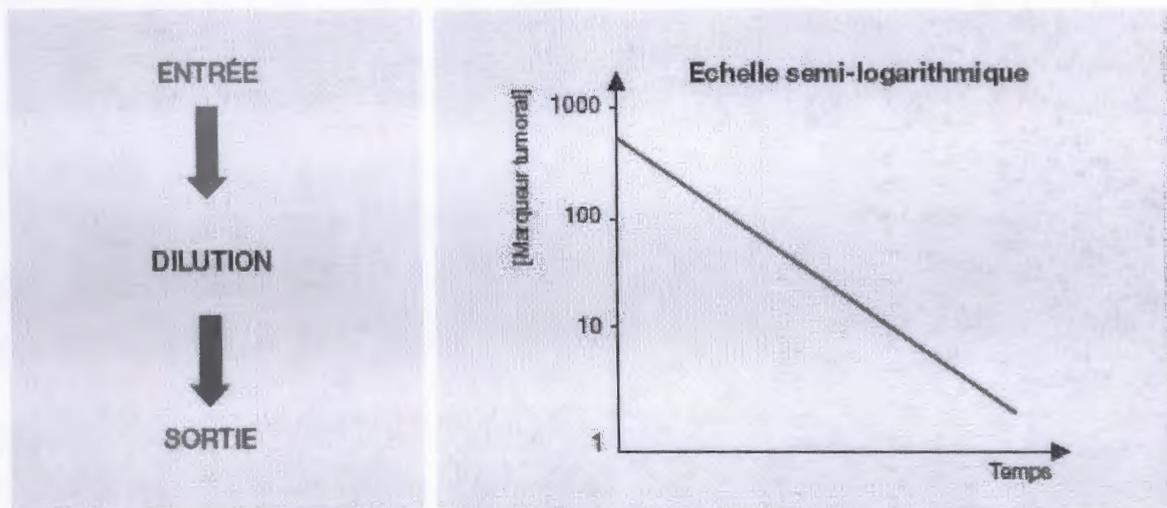


Figure 4. Modèle à un compartiment (Labaune et al., 1984).

Le modèle mono compartimental fait l'hypothèse d'une dilution instantanée du marqueur dans un espace virtuel où sa répartition est homogène, ce compartiment de dilution est souvent une notion abstraite sans réalité physiologique ou anatomique connue (Tranchaud et al., 1998). La variation de concentration du marqueur (dC) au cours du temps (dt) dépend de sa concentration sérique instantanée (C) et sa constante de renouvellement apparente (k) cette relation s'écrit : $dC / dt = -k \cdot C$. Ce qui s'intègre en : $C = C_0 \cdot e^{-kt}$.

Formule dans la quelle C_0 est la concentration initiale du marqueur avant traitement et (t) le temps mesuré après institution de celui-ci. Le signe négatif indique que la concentration diminue dans le temps.

Dans ces conditions le logarithme de la concentration du marqueur varie linéairement en fonction du temps. Cette représentation dite « en coordonnées semi-logarithmique » l'équation de la droite est : $\text{Ln}(C) = \text{Ln}(C_0) - k \times t$.

La linéarité est obtenue avec les logarithmes népériens (ln) et les logarithmes décimaux (log). Le passage de l'un à l'autre s'effectue selon la relation : $\text{ln}(c) = 2,303 \cdot \log(c)$.

L'équation de la droite devient : $\log(c) = \log(c_0) - K \cdot t$ Avec: $K = k/2.303$

Ce processus se caractérise par son temps de demi-vie apparent ($T_{1/2}$):

$$T_{1/2} = 0,693/k \text{ ou } T_{1/2} = 0,30/K$$

Le temps de demi-vie est l'intervalle de temps nécessaire pour que la concentration de marqueur diminue de moitié (Riedinger et al., 2005).

B. Modèle bicompartmental

Une décroissance de marqueur biexponentielle suggère l'existence d'un compartiment de dilution supplémentaire et est compatible avec un modèle bicompartmental à échange réversible (Labaune et al., 1984). (figure05)

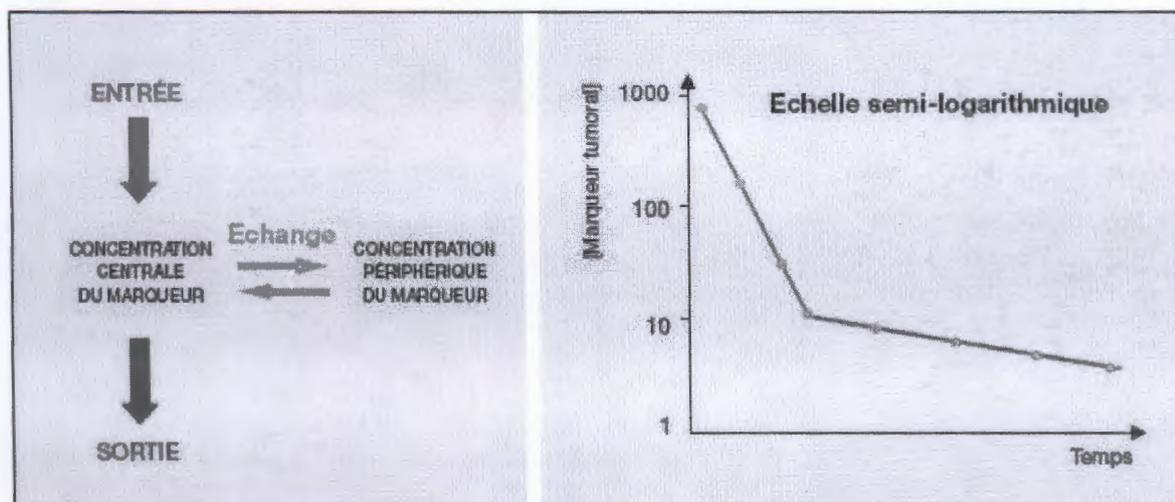


Figure 5. Modèle à deux compartiments (Laboune et al., 1984).

L'équation est de la forme : $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$. Où : (C) est la concentration centrale (plasmatique) du marqueur à tout instant, A et B: les concentrations initiales de chacune des deux exponentielles, α et β les constantes de renouvellement des deux processus de premier ordre. Le temps de demi-vie de chaque compartiment est calculé selon la manière suivante :

$$T_{1/2\alpha} = 0,693/\alpha \text{ et } T_{1/2\beta} = 0,693/\beta \text{ (Riedinger et al., 2005).}$$

II.1.1.2. Critère biologique d'efficacité thérapeutique

Sous traitement, le profil évolutif d'un marqueur peut comporter jusqu'à quatre phases successives: une augmentation initiale fugace (effet pointe) une décroissance exponentielle parfois suivie d'une composante plus lente et la ligne de base (Gion et al., 1996) (figure 06)

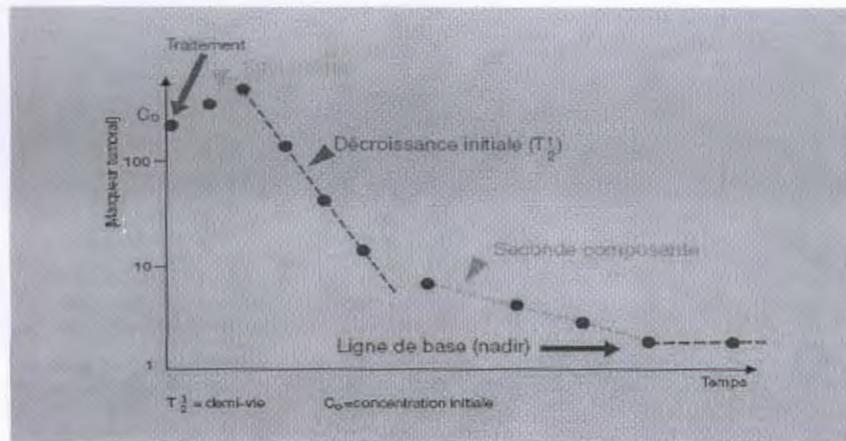


Figure 6. Représentation d'une courbe théorique d'évolution de marqueur sous traitement tracé en coordonnées semi-logarithmiques. (Gion et al., 1996).

II.1.1.2a. Concentration initiale du marqueur

La concentration du marqueur mesurée avant l'institution du traitement est la valeur de référence indispensable pour le suivi ultérieur du patient. Cette valeur initiale doit être suffisamment élevée pour permettre une analyse graphique et le calcul du temps de demi-vie. (Van der Burg et al., 1988 ; Riedinger et al., 1996. ;). Cette valeur élevée est également un facteur de mauvais pronostic susceptible de générer des examens complémentaires et/ou d'influencer la décision thérapeutique (Riedinger et al., 2006). Les consensus internationaux intègrent la concentration sérique initiale des marqueurs dans la décision thérapeutique initiale, celle de l'antigène spécifique de prostate (PSA) pour le cancer de la prostate (Soulié et al., 2004), celles de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG), de l'alpha-foetoprotéine (AFP) et de lactate déshydrogénases (LDH) pour les tumeurs germinales du testicule (Mottet et al., 2004), et de l'HCG pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles et choriocarcinome (Kohorn et al., 1995).

II.1.1.2b. Augmentation paradoxales

Des augmentations paradoxales et transitoires du marqueur peuvent être observées en phase initiale du traitement.

➤ Après chirurgie

Ces augmentations fugaces, souvent appelées « effet-point », sont observées dans les minutes qui suivent une chirurgie carcinologique. Elles traduisent une libération du marqueur au moment de la manipulation peropératoire de la tumeur et concernent de nombreux marqueurs (Riedinger et al., 2005). Parmi lesquels le PSA (Stamey et al., 1987), le SCC (Hoffmann et al., 1998).

➤ Sous traitement systémique

Une augmentation transitoire et paradoxale de marqueur en phase initiale d'un traitement systémique correspond au syndrome de lyse tumorale (Riedinger et al., 2005) : ACE dans les cancers coliques (Sorbye et al., 2003). AFP dans l'hépatocarcinome (Buamah., 1988). Ce syndrome ne doit pas être confondu avec la progression tumorale sous traitement (figure 07) : lié à l'effet cytolytique de la chimiothérapie, il est variable en intensité et en durée (1 à 3 mois); mais est exceptionnellement observé après la seconde cure de chimiothérapie. Il ne semble pas avoir de valeur pronostique à long terme (Horwich et al., 1986).

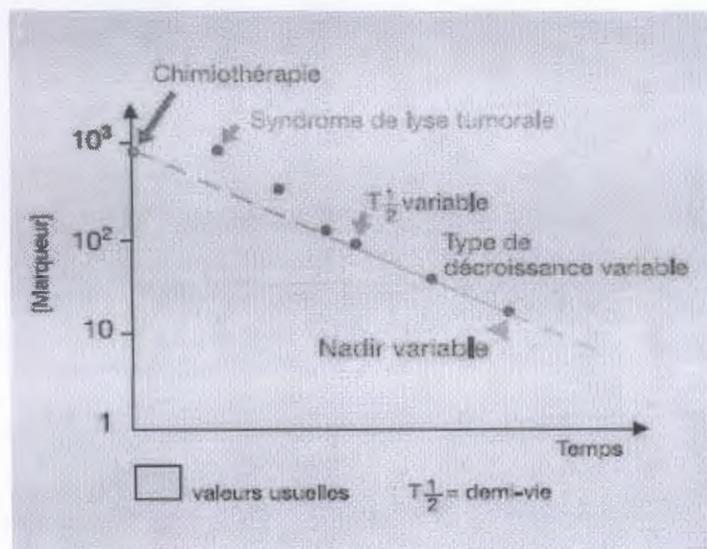


Figure 7. Profil évolutif caractéristique du syndrome de lyse tumorale (Horwich et al., 1986).

➤ Sous radiothérapie

Une augmentation transitoire du PSA survient chez 30% des patients traités par curiethérapie interstitielle. Ce effet de rebond, qui peut s'observer jusqu'à 24 mois après l'implantation des grains d'iode 125, serait de bon pronostic (Patel et al., 2004).

II.1.1.2c. Demi-vie initiale

Le temps de demi-vie ($T_{1/2}$) du marqueur tumoraux est le premier indicateur d'efficacité thérapeutique : Figure (08) (Riedinger et al., 2002). Plus le traitement est efficace, plus le ($T_{1/2}$) est raccourci jusqu'à une limite qui est celle de la clairance physiologique du marqueur (Riedinger., 2002). Le seuil d'interprétation d'un temps de demi-vie dépend de la nature du traitement institué (Riedinger et al., 2005).

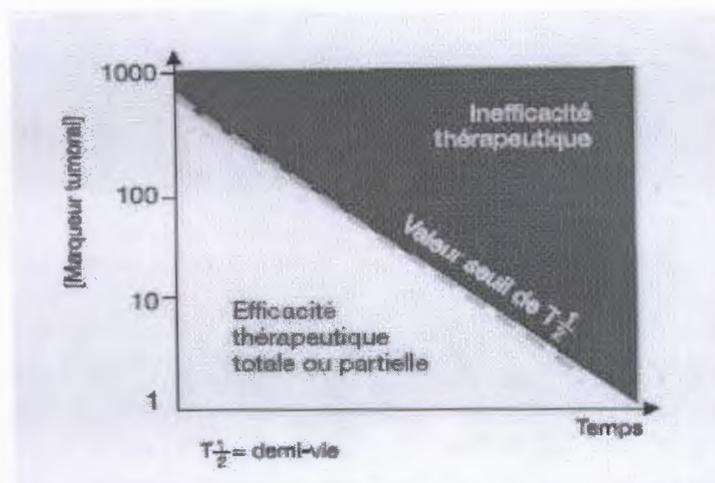


Figure 8. Modalité d'interprétation de l'efficacité thérapeutique à partir du temps de demi-vie (Riedinger et al., 2005).

➤ Après chirurgie

Les temps de demi-vie des principaux marqueurs après chirurgie sont connus (Tableau 07) (Bidart et al., 1999 ; Daffy et al., 2000). Après chirurgie tumorale macroscopiquement complète, une demi-vie allongée traduit la persistance d'une libération résiduelle de marqueur et l'échec du traitement radical (Gion et al., 1996). Les marqueurs cyfra21-1, HCG β libre, HCG α libre, SCC et TPA ont des temps de demi-vie très courts (quelques heures) ; leur calcul nécessite des prélèvements précoces (Riedinger et al., 2005).

Tableau 6. Demi-vie vraies des principaux marqueurs tumoraux après chirurgie radicale (Riedinger et al., 2005).

MT	T _{1/2}
ACE	2,5 j [0,8 – 10j]
AFP	4,0 j [+/- 0,9j]
CA 125	4,8 j
CA 19-9	4,9 j [+/- 1,1j]
CT	30h
Cyfra ₂₁₋₁	1,5 h [0,6 – 2,6h]
HCG	18-36 h
HCG _β libre	3-4h
HCG _α libre	2h
PSA	3,2 j [+/- 0,09j]
PSA libre	1,4 j [+/- 0,7j]
SCC	2,2 h [0,7 – 4,6h]
TG	65,2 h [+/- 4,3h]
TPA	2,2 h [0,7 – 4,2 h]

➤ Sous traitement systémique

Sous chimiothérapie l'allongement du temps de demi-vie signe une inefficacité thérapeutique totale et un mauvais pronostic (Bidart et al., 1999). Seuls quelques temps de demi-vie de marqueurs sont connus avec précision (Tableau 04). (Riedinger et al., 2005). Dans les tumeurs testiculaires, la valeur pronostique de la demi-vie l'HCG, comme celle de l'AFP, semble intéressante (Bassetto et al., 1994).

Tableau 7. Demi vie de certains marqueurs tumoraux sous chimiothérapie (Riedinger et al., 2002 ; Lang et al., 1998).

MT	T _{1/2}
HCG	[1,0- 2,2 j]
AFP	[3,7- 5,2j]
CA 125	[9,8+/- 1,8j]

II.1.1.2d. Cinétique tardive de décroissance

Quand la demi-vie initiale est courte, la recherche d'une seconde composante de décroissance est indispensable pour distinguer une efficacité thérapeutique totale d'une efficacité thérapeutique partielle. Cette seconde composante est très souvent observée à des niveaux de concentration proches des valeurs usuelles, elle est toujours associée à une demi-vie plus longue que celle de la première composante (Riedinger et al., 2002).

➤ Après chirurgie

Après chirurgie tumoral complète, une seconde composante de décroissance du marqueur tumoraux signe la persistance d'un tissu sécrétant qu'il soit tumoral (ACE et cancer colique (Lokich et al., 1984) ou physiologie que (ACE et adénocarcinome pulmonaire (Pecchio., 1992).

➤ Sous traitement systémique

Sous chimiothérapie, une seconde composante de décroissance du marqueur signe souvent l'existence d'une composante tumorale chimiorésistance (Walhof., 1988). Il faut toujours être prudent dans l'interprétation d'une seconde composante et éliminer d'emblée toutes les étiologie non spécifiques : synthèse physiologie ou altération des fonctions des d'épuration du marqueur, modification des modalités de traitement (cure différée, drogue supprimée, posologie modifiée), existence d'un compartiment de dilution supplémentaire (épanchement pleuraux ou axitique, compartiment de séquestration spécifique) (Riedinger et al., 2005).

II.1.1.2e. Nadir

Le nadir est la concentration minimale de marqueur tumoraux mesurée sous traitement ou après traitement (Riedinger et al., 2005) (Tableau 09) sa valeur dépend du type de traitement institué et de la nature du marqueur. Le nadir du PSA illustre bien l'influence de ces 2 facteurs: après prostatectomie radicale (100 % des cellules prostatiques saines et tumorales détruits), le PSA doit être indétectable par les techniques ultrasensibles de dosage ; après radiothérapie, du fait de la persistance potentielle de quelques cellules normales sécrétrices, le seul d'efficacité thérapeutique est situé à un niveau de PSA qui n'est pas indétectable mais le plus bas possible (inférieur à 0.5 µg/l). Pour les marqueurs spécifiques d'organe (PSA, Tg, HCG chez l'homme), un nadir indétectable est obtenu après élimination complète de l'organe atteint. Pour les marqueurs ubiquitaires (ACE, CA₁₂₅, CA₁₅₋₃, AFP,...) ou sécrétés physiologiquement (HCG chez la femme), le nadir d'efficacité thérapeutique est situé dans la zone des valeurs de référence (Riendinge et al., 2006).

Le nadir est un indicateur de sécrétion résiduelle qui témoigne, lorsqu'il est élevé, de la persistance d'un reliquat tumoral. Un nadir faible entre dans la définition de la rémission complète mais ne signe aucunement la guérison du patient (Riendinge et al., 2006).

Tableau 8. Principaux critères cinétiques d'efficacité thérapeutique (Riendinge et al., 2005).

Localisation	Marqueur tumoral	Traitement	Seuils d'efficacité
Ovaire	CA ₁₂₅	Chimiothérapie	T _{1/2} (14 jours), décroissance et nadir (20 KU/L)
Sein M	CA ₁₅₋₃	Chirurgie	Nadir (30 KU/L)
Placenta	β-HCG	Curetage endo-utérin Chimiothérapie	Nadir à 8 semaines (5 U/L)
Colon	ACE	Chirurgie	Nadir (5 µg/L) à 6 semaines
Testicule	AFP	Chirurgie	T _{1/2} (5 jours), décroissance et nadir (10 KU/L)
		Chimiothérapie	T _{1/2} (7 jours), décroissance et nadir (10 KU/L)
	β-HCG	Chirurgie	T _{1/2} (2 jours), décroissance et nadir (indélectable)
		Chimiothérapie	T _{1/2} (3 jours), décroissance et nadir (indélectable)
prostate	PSA	Prostatectomie radicale	Nadir 3 mois (indélectable)
		Radiothérapie	Nadir à plusieurs mois (5 µg/L)
Thyroïde (cancer différencié)	Thyroglobuline	Chirurgie + Radiothérapie ¹³¹ I - Iode	Nadir (indélectable)

II.1.2. Surveillance post-thérapeutique

II.1.2.1. Croissance exponentielle

Au cours de la récurrence biologique l'équation régissant l'évolution de la concentration du marqueur au cours du temps est la suivante : $C = C_0 \times e^{kt}$.

L'identification de cette croissance exponentielle permet : la détection précoce et faible d'une récurrence biologique grâce à la possibilité d'exploiter des augmentations infinies de marqueur, y compris dans les valeurs usuelles (Figure 09). Et l'élimination des augmentations non spécifiques caractérisées par le caractère transitoire ou non exponentiel de l'augmentation (Riedinger et al., 2006).

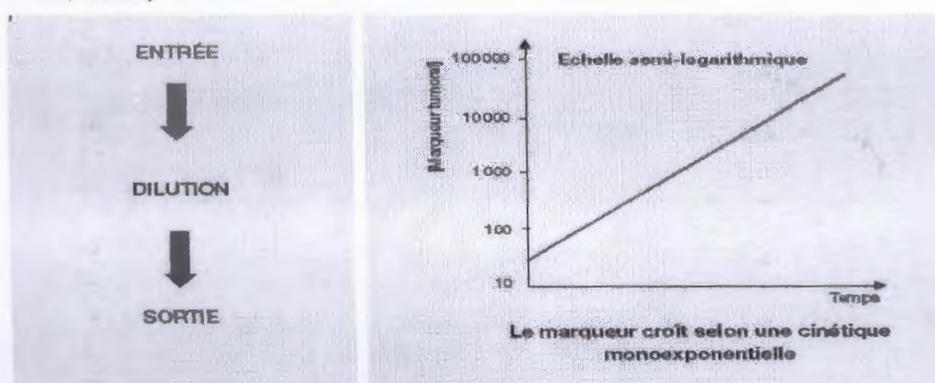


Figure 9. Modèle de croissance à un compartiment.

II.1.2.2. Temps de doublement

Le temps de doublement est le délai nécessaire au doublement de la concentration du marqueur dans un liquide biologique. Ce temps de doublement ne dépend pas de la concentration instantanée du marqueur. (figure10). Sa formule: $T_d = 0,693 / k$. avec k : constante de renouvellement apparente (Riedinger et al., 2005).

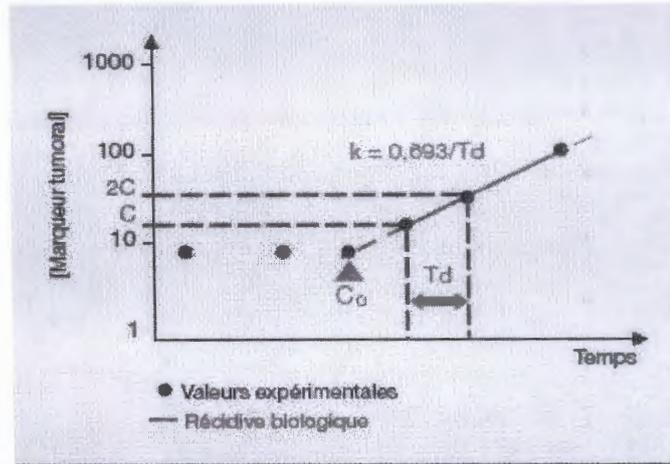


Figure 10. Paramètres caractéristique d'une récidive biologique (Riedinger et al., 2005).

Ce temps de doublement est corrélé à celui de la récurrence. C'est une caractéristique du pouvoir évolutif spontané de la récidive, dans certaines localisations (cancer colo-rectaux, cancer de la prostate, cancer de l'ovaire), il a une valeur indicative sur la nature loco-régionale ou métastatique de la récidivé (Figure 11). Des temps de doublement courts sont associés aux récidives à distance et des temps de doublement long à des récidives logo-régionales, excepté dans le cancer de l'ovaire où les temps de doublement les plus longs correspondent aux métastases isolées et les plus courts aux récidives péritonéales ou mixtes.

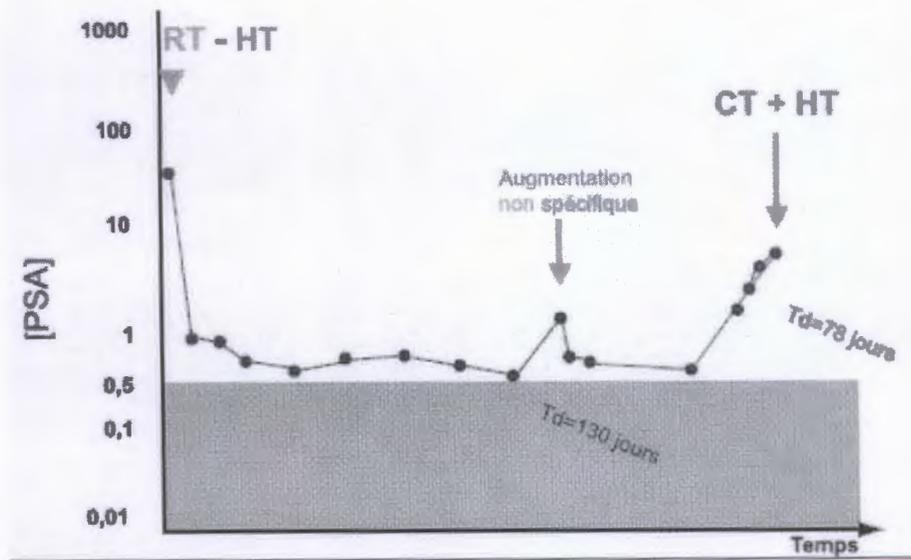


Figure 11. Récidive dont la nature métastatique est déduite la valeur de temps de doublement. (Riedinger et al., 2005).

Lors de l'analyse des données en temps réel, il faut calculer les temps de doublement instantanés [Tdn]. Ces paramètres sont calculés entre deux concentration successives C_n et C_{n+1} mesurées aux temps T_n et T_{n+1} . Le Tdn est obtenu par la formule : $T_{dn} = 0,693 \cdot \Delta t / \ln (C_{n+1}/C_n)$ avec : $\Delta t = t_{n+1} - t_n$ (Riedinger et al., 2005).

II.2. Applications cliniques des marqueurs tumoraux

Un marqueur idéal serait utile au dépistage, au diagnostic, à la stadification au pronostic, à la surveillance de l'efficacité des traitements et au suivi pour détecter les récurrences de façon précoce.

II.2.1. Le dépistage

Le dépistage permettrait de détecter précocement le cancer avant que celui-ci ne devienne symptomatique et incurable. Les marqueurs tumoraux sont peut utiles au dépistage puis qu'en général ils ne deviennent décelables dans le sang qu'à un stade relativement avancé de l'affection néoplasique. Il faut retenir trois exceptions: le PSA, L'AFP, et la calcitonine (Symann et al., 2005).

Le PSA est un marqueur spécifique du cancer de la prostate même s'il n'est pas un marqueur spécifique du cancer et de cet organe. Son utilité comme outil de dépistage est en cours d'investigation. Il permettrait dans un certain nombre de cas de découvrir le cancer de la prostate à un stade précoce et curable. La difficulté réside dans l'évolution parfois indolente de certains de ces cancers et donc d'amener à un geste thérapeutique chez des patients qui ne décéderont jamais de cette maladie. Un dosage de PSA peut être réalisé à visée des dépistages pour autant que le patient soit correctement informé et qu'il ait une espérance de vie d'au moins dix ans. La société américaine d'Oncologie recommande un toucher rectal et un dépistage dosage de PSA annuel pour les hommes au dessus de 50 ans qui ont une espérance de vie de plus de dix ans. Pour les hommes à haut risque (histoire familiale), cette société recommande un dépistage à partir de l'âge de 40 ans. En cas de positivité du PSA le diagnostic différentiel de cancer doit se poser avec l'hypertrophie bénigne de la prostate, la prostatite et les manipulations urologiques (Symann et al, 2005).

L'AFP en association avec l'échographie hépatique peut être utile dans le dépistage de l'hépatocarcinome. Bien qu'aucune étude randomisée n'ait démontré son impact sur survie, il est couramment admis que celui-ci peut être dosé chez les patients présentant une affection hépatique susceptible de mener à un hépatocarcinome particulièrement dans les pays où l'hépatite B est endémique. L'hépatocarcinome peut survenir en absence d'élévation de l'alpha-fœtoprotéine (30%) et L'AFP peut être élevée dans de nombreuses affections non néoplasiques atteignant le foie cirrhotique, hépatite virale, hémochromatose, mucoviscidose et l'ataxie télangiectasie (Eche et al., 2006)..

La calcitonine est sécrétée par les cellules C para-folliculaire. Il est utile dans le dépistage des formes familiales asymptomatiques de cancer médullaire de la thyroïde notamment après stimulation par la penta gastrine (Symann et al, 2005).

II.2.2. Le diagnostic

Le diagnostic de cancer s'effectue par la biopsie ou la cytologie et non pas par le dosage d'un marqueur tumoral, lorsqu'un diagnostic de cancer a été posé il peut contribuer à la préciser. Le dosage des marqueurs tumoraux n'intervient donc pas comme un élément de diagnostic primaire mais comme une investigation supplémentaire. C'est le cas dans le cancer testiculaire où une élévation du BHCG-Beta qui est spécifique de l'HCG. La sous unité alpha est commune à la L'HFS, l'HCG, l'TSH. En cas d'élévation de l'HCG-beta dans le cas d'un cancer testiculaire, on doit conclure à la présence d'élément choriocarcinomateux ou carcinome embryonnaire (Symann et al, 2005). C'est le cas aussi dans l'élévation de calcitonine et la CMT en présence d'un nodule thyroïdien (Rieu et al ;1995) et l' AFP ($> 400\mu\text{g.l}^{-1}$) dans un hépatocarcinome chez un patient cirrhotique (Ganne Carrie et al.,2002).

II.2.3. Stadification et pronostic

Le dosage des marqueurs tumoraux dans la stadification d'un cancer est accessoire. Même s'il est exacte que parmi une population suffisamment large, on rencontre plus fréquemment des taux élevés chez des patients porteurs des métastases que chez les autres, un taux normal n'exclut pas la présence de métastases que ou un envahissement loco- régionale importante et plus le pronostic est réservé. Ce-ci à été démontré pour l'HCG bêta ou l'alpha foetoprotéine dans les tumeurs germinales mais également pour le CEA dans cancers coliques métastatiques, le CA15-3 dans le cancer du sein, le CA19.9 pour le cancer du pancréas, le CA125 pour le cancer de l'ovaire et NSE pour le cancer du poumon (Symann et al., 2005).

II.2.4. Suivi de l'efficacité thérapeutique

II.2.4.1. cas d'une chirurgie de la tumeur primitive

Les seuils discriminants pour le diagnostic de résidu tumoral, après chirurgie de la tumeur primitive, sont établis différemment selon que le site de production du marqueur est unique ou ubiquitaire. Pour être considérée comme complète, l'éradication de la thyroïde, de la prostate ou d'une tumeur générale chez l'homme doit entraîner l'indélectabilité du marqueur associé. Une non-normalisation ou une décroissance anormalement lente des marqueurs tumoraux conduit à classer la maladie en stade métastatique biologique et à compléter la chirurgie par une chimiothérapie adjuvante (Eche et al., 2006).

II.2.4.2. Lors de la chimiothérapie

Le dosage des marqueurs tumoraux est indispensable à l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie des tumeurs solides sécrétantes. Lorsqu'elle est initialement élevée, la normalisation de la concentration sérique des marqueurs tumoraux est nécessaire pour affirmer le caractère complet de la réponse en fin du traitement. En pratique clinique, l'évaluation programmée à intervalle régulier de l'efficacité et de l'utilité de la chimiothérapie permet de décider de son arrêt, de sa poursuite ou d'un changement de ligne thérapeutique (Eche et al., 2006).

II.2.5. Surveillance des patients traités

Dans 60% à 100 % des cas, selon la localisation et les critères biologiques d'interprétation, l'augmentation du marqueur tumoral est le premier signe de récurrence et précède quelques semaines à quelques mois l'apparition des signes cliniques. Devant toute élévation isolée de marqueur tumoral, il faut pouvoir rapidement distinguer une authentique récurrence biologique d'une élévation transitoire non spécifique liée par exemple à une pathologie bénigne intercurrente, à la prise de médicaments. Seule une augmentation exponentielle de la concentration sérique d'un marqueur tumoral, sur trois prélèvements successifs, signe avec certitude une récurrence biologique (Eche et al., 2006).

On peut résumer l'utilisation clinique et l'efficacité des marqueurs tumoraux aux différents stades de la maladie cancéreuse dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 9. Efficacité des principaux marqueurs tumoraux aux différents stades de la maladie cancéreuse (Riedinger et al., 2005).

Marqueur	Localisation	Dp	Dg	P	T	S
ACE	Côlon rectum					1
	Sein				2	1 et 2
	CMT			3	3	3
	Poumon (CBPNPC)					
	Ovaire (mucineux)				8	1 et 8
	Estomac					12
AFP	Foie	4		6		1
	Testicule			5	5	5
	Ovaire (germinal)			6		1
$\beta 2$ micro.	Myélome					
CA 125	Ovaire					1
	Endomètre			7	7	1 et 7
CA 15-3	Sein					1
CA 19-9	Pancréas					12
	Ovaire (mucineux)					1
	Côlon rectum			9	9	1 et 9
Calcitonine	CMT	10		3	3	3
Cyfra 21-1	Poumon (NPC)					1
β hCG	Placenta	11	15			
	Testicule		5	5	5	5
β hCG libre	Placenta	11	16			
	Testicule					
Ig monocl.	Myélome					
LDH	Lymphome					
	Testicule		5	5	5	5
NSE	Poumon (CBPPC)					12
CgA	Tumeurs endocrines					
PSA	Prostate	14				
SCC	Utérus (col)					13
	Œsophage					12
	ORL					12
Tg	Thyroïde (diff.)					

 Efficace
  Inefficace (sauf cas particulier)
  Inefficace

CHAPITRE III

Les Principaux Marqueurs Tumoraux et Leurs Applications

Chapitre III. Les principaux marqueurs tumoraux**III.1. L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)****III.1.1. Définition**

Le nom antigène carcino-embryonnaire (ACE) a été donné en 1965 par Gold et Freedman "Gestation" et retrouvée dans les cancers du pancréas, du foie et du côlon (Gold et al., 1965). C'est une glycoprotéine hétérogène de la surface cellulaire qui fait partie d'une famille de protéines possédant des épitopes communs (Desjarlais.,2007), et codées par le gène CEA-related cell adhesion molécule 5(CEA CAM5) qui est situé sur le bras long du chromosome 19 (Beauchemin et al.,1999).

III.1.2. Description**III.1.2.1. Structure**

L'ACE est une protéine hyperglycosylée dont le poids moléculaire est d'environ 150 kDa composée en moyenne de 45% de protéines et de 55% d'hydrates de carbone: 28 sites de N glycosylation sur des résidus asparagine sont présents dans le domaine extracellulaire de la molécule. L'ACE appartient à la superfamille des immunoglobulines (Ig) dont plusieurs membres sont impliqués dans les processus d'adhérence et de reconnaissance intercellulaire (Ig, récepteurs des lymphocytes T, récepteurs des facteurs de croissance, molécules d'adhésion intercellulaire (Hammarstrom ., 1999).

III.1.2.2. Synthèse

L'ACE est synthétisé chez le fœtus au niveau de l'intestin, du foie et du pancréas. Sa synthèse est très réduite après la naissance, mais sa répression n'est toutefois chez l'adulte, ce qui explique l'existence de quantités sériques mesurables d'ACE (Basuyau et al., 2000).

III.1.2.3. Récepteurs

Un récepteur spécifique de l'ACE de 80 kDa a été décrit au niveau des cellules de Kupffer du foie (Gangopadhyay et al., 1996). Dans les lignées cellulaires de cancers du côlon, la galectine 3 (galactoside binding lectin 3) est un récepteur de l'ACE. Les galectines ont un rôle dans les interactions cellulaires, l'adhésion à la matrice extracellulaire et l'acquisition de phénotype métastatique (Ohannesson et al., 1995).

III.1.2.4. Fonction cellulaire

L'ACE est une molécule dotée de propriétés adhésives: capable d'adhésion homotypique (ACE-ACE) ou hétérotypique avec d'autres membres de la famille des ACE, le collagène de type I et certaines souches d'E- Coli (Thompson et al., 1991). Physiologiquement L'ACE est impliqué dans la différenciation cellulaire au cours de l'embryogenèse et dans la reconnaissance et la régulation de la flore bactérienne du côlon normal (Létourneau et al., 1997). La participation active de l'ACE dans la cancérogenèse et la dissémination métastatique est actuellement clairement établie pour les cancers du côlon. Le dérèglement de l'expression de plusieurs membres de la famille des ACE est un événement précoce dans la cancérogenèse colique (Johnson et al., 1991; Nollau et al., 1997; Thompson et al.,1997).

III.1.2.5. Valeurs de référence

Les valeurs de référence les plus souvent admises se situent entre 2.5 et 5 µg/mL, avec une élévation de 1.6 à 1.7 fois la valeur normale chez les fumeurs (Patel et al., 1995; Verdi et al.,1993). Le temps de demi-vie, calculé dans des localisations digestives et pulmonaires, est estimé à moins de 3 jours (valeurs extrêmes 0.8-10 jours) (Carl et al., 1993).

III.1.2.6. Principales causes d'élévation de l'ACE

L'ACE est très ubiquitaire et une élévation de ses taux peut être observée dans diverses situations.

A. Variations physiologiques

Des Variations physiologiques sont observées avec l'âge, la grossesse et le sexe. L'ACE est en moyenne plus élevé chez les hommes, les sujets âgés et dans les deux premiers trimestres de la grossesse (Carl et al., 1993).

B. Variations pathologiques

On retrouve des variations pathologiques chez les sujets alcooliques et chez les patients porteurs de lésions bénignes inflammatoires hépatiques, digestives ou pulmonaires. De nombreux cancers peuvent être à l'origine d'une élévation des taux d'ACE, en premier lieu ceux du tractus digestif mais aussi du sein, de l'ovaire, du poumon, de l'utérus, de la thyroïde, lymphome, mélanome, et des tumeurs neuro-endocrines (Riedinger et al., 2002).

III.1.2.7. ACE et cancer colorectal

Les marqueurs usuels dans le cancer colorectal sont l'ACE et le CA19-9, d'autres marqueurs sont en cours d'évaluation : CA50, CA195, CA72-4, Villine. Ils ne semblent pas offrir, sauf situations particulières, un avantage en terme de sensibilité ou de spécificité vis-à-vis de l'ACE ou du CA19-9 (Bellet et al., 1997).

III.1.2.7a. Place de l'ACE dans le dépistage et le diagnostic précoce des cancers colorectaux

La recherche bibliographique a permis d'identifier neuf études ayant évalué la valeur diagnostique de l'ACE (Guadagni ., 1993; Gupta ., 1985; Kuusela ., 1984; Safi., 1987; Staab ., 1985; Szymendera ., 1985; Von kleist., 1996; Wang ., 1985; Yoshikawa ., 1985) retrouvant des valeurs extrêmes pour la sensibilité de 11 et 40 % pour les tumeurs de stade A et B de Dukes et de 52 et 89 % pour les tumeurs de stades C et D de Dukes. La spécificité est évaluée entre 70 et 97 % vis-à-vis des maladies bénignes, digestives et non digestives. La valeur diagnostique de l'ACE vis-à-vis des cancers colorectaux est faible en raison de son manque de sensibilité pour les stades localisés (stades A et B de Dukes) et de la fréquence des concentrations sériques supérieures à la valeur de référence lors des maladies bénignes et des autres localisations cancéreuses. En outre, des concentrations sériques normales sont fréquemment associées aux cancers peu différenciés (Goslin et al., 1981; Quentmeier et al., 1987). Même dans des situations de forte prévalence (patient hospitalisé avec altération de l'état général et troubles du transit), le dosage de l'ACE ne doit pas être prescrit dans un but diagnostique (Durand et al., 1990; Fletcher et al., 1986).

III.1.2.7b. Bilan initial

La recherche bibliographique a permis d'identifier huit études ayant évalué la sensibilité de l'ACE (Alvarez., 1995; Ballesta ., 1995; Carpelanholmstrom ., 1996; Filella ., 1992; Gupta., 1985; Iemura ., 1993; Lindmark.,1995; Wang .,1994) retrouvant des valeurs extrêmes pour la sensibilité de 0 et 33 % dans les cancers de stade A, de 12 et 49 % dans les cancers de stade B, de 21 et 61% dans les cancers de stade C, de 32 et 86 % dans les cancers de stade D. L'élévation de la concentration sérique de l'ACE au-dessus de la valeur de référence est trois fois sur quatre associées à la présence de métastases viscérales. L'amplitude moyenne des concentrations observées augmente avec le stade: elle varie de 2,7 à 4,9 g/L dans les stades A, de 4,8 à 22,9 g/L dans les stades B, de 11,8 à 31,4 g/L dans les stades C, de 39,3 g/L à 475 g/L dans les stades D. Les écarts types associés à ces valeurs moyennes sont tels qu'il n'est pas possible de différencier les stades d'extension sur la base de la concentration de l'ACE. La place à accorder au dosage de l'ACE dans le bilan initial diffère selon les experts et les recommandations (SOR., Juin 2001).

III.1.2.7c. Surveillance après traitement initial

➤ Évaluation postopératoire

Après traitement chirurgical à visée curative d'un cancer colorectal, le taux de l'ACE se normalise en 4 à 6 semaines (Real et al., 1995; National Institutes., 1981). Au-delà de 6 semaines, la persistance d'un taux élevé après le traitement chirurgical est un signe d'une maladie persistante locale ou métastatique. Ceci s'applique aussi bien à la résection du cancer colorectal primitif qu'à la résection des métastases. L'ACE est utile pour prédire le succès de la résection hépatique d'une métastase d'un cancer colorectal (Hohenberge et al., 1994; Steel et al., 1991). Dans l'étude de Hohenberger, la normalisation du taux de l'ACE après résection d'une métastase hépatique était corrélée à une survie globale ou sans rechute plus longue (Hohenberge et al., 1994).

En cas de chimiothérapie adjuvante, un taux élevé de l'ACE peut persister au-delà de 6 semaines (Moertel et al., 1993). Après un geste chirurgical à visée curative, une valeur élevée de l'ACE au-delà de 6 semaines est en faveur de la persistance de tissu tumoral. Ceci peut amener à une modification de l'attitude thérapeutique. Il y a un accord professionnel en faveur d'un dosage de l'ACE en postopératoire (Bellet et al., 1997).

➤ Détection d'une reprise évolutive

L'intérêt du dépistage des reprises évolutives réside dans la possibilité d'en pratiquer la résection avec pour objectif, un gain de survie. Lors de la surveillance ultérieure, après normalisation, la constatation à plusieurs dosages successifs d'un taux élevé de l'ACE témoigne le plus souvent d'une reprise évolutive avec une spécificité variant de 84 % à 97 % et une sensibilité entre 55 % et 97 % (Kim ., 1995; Wang et al., 1994; Chiang et al., 1994; Moertel et al., 1993; Mc Call et al., 1994). L'augmentation de l'ACE n'a pas une valeur prédictive fiable sur le type d'évolution, même s'il a été décrit qu'une croissance lente des taux de l'ACE témoignait d'une récurrence locale et qu'une croissance rapide atteignant des valeurs très importantes suggérait une dissémination métastatique (Chiang et al., 1994; Rice et al., 1996).

III.1.2.7d. Le suivi du traitement palliatif d'une reprise évolutive

Plusieurs études (Noda et al., 1996; Perketes et al., 1994) toutes avec un petit nombre de patients, ont montré une corrélation entre les taux de l'ACE et la réponse au traitement des métastases. Dans l'étude de Noda et ses collaborateurs le taux de l'ACE, 2 mois après le début d'une chimiothérapie par le 5-FU, avait diminué significativement chez les sujets en rémission complète ou partielle. La durée de survie de ces patients était plus longue (Noda et al., 1996). Une étude australienne incluant 33 patients ayant une métastase hépatique traitée par cryothérapie associée ou non à une chimiothérapie, a montré qu'une diminution des taux de l'ACE postopératoire était significativement associée à une survie plus longue (Perketes et al., 1994).

III.1.2.7. Intérêt de l'ACE dans le cancer du sein

Le taux sérique de l'ACE peut être élevé dans 12 % des cancers du sein non métastatiques et dans 35 à 40 % des cancers du sein en phase métastatique (Duboi et al., 1996). Le niveau et la fréquence de l'élévation de ce marqueur étaient corrélés avec la progression tumorale (Bremer et al., 1996). La spécificité et la sensibilité d'un marqueur déterminent son utilité pour le dépistage et le diagnostic de cancer. Plusieurs études (Fujino et al., 1986; Hayes et al., 1986; Safi et al., 1989; Dnistrian et al., 1991; Pavese et al., 1994) ont montré que le pourcentage de patientes avec un taux sérique d'ACE supérieur aux valeurs usuelles augmentait avec le stade de la maladie (Bellet et al., 1997). Les performances du seul dosage de l'ACE dans le cancer du sein sont inférieures à celles du CA15-3 aussi bien pour la détection d'une rechute et/ou métastase que pour l'appréciation de l'efficacité du traitement de ces dernières (Botti et al., 1994; Martoni et al., 1995; Rodriguez ., 1995).

Cinq études (Vizcarra et al., 1996 ; Coveney et al., 1995 ; Molina et al., 1995; Pectasides et al., 1996; Vizcarra et al., 1994) ont évalué l'intérêt de l'ACE, du CA 15-3 et d'autres marqueurs sériques dans la surveillance des patients opérés d'un cancer du sein. Elles ont conclu à la supériorité du CA15-3 dans la détection précoce d'une rechute ou d'une métastase. Cependant 7 à 11 % des patientes en phase métastatique avaient un taux de CA 15-3 normal mais un taux d'ACE supérieur aux valeurs seuils (Billet et al., 1997). La corrélation entre la réponse au traitement et l'évolution des taux de l'ACE semble être meilleure avec le CA15-3 combiné ou non à l'ACE (Molina et al., 1995 ; Botti et al., 1994 ; Willsher et al., 1995). Le groupe de travail a recommandé de ne pas doser l'antigène carcino-embryonnaire, dans le dépistage, le bilan initial, la surveillance et l'évaluation thérapeutique d'une patiente ayant un cancer du sein, sauf chez les patientes métastatiques qui n'expriment pas le CA 15-3 (Bellet et al., 1997).

III.2. Alpha Foeto-Protéine AFP

Découvert en 1944 par Pedersen chez les bovidés et retrouvée en 1956 par Bergstrand et Czor chez l'homme (Ilinca ., 2007).

III.2.1. Description

III.2.1.1. Structure

L'Alpha foeto-protéine (AFP) est une glycoprotéine de masse relative 67 KDa (Laboratoire Pasteur C., 2007), composée de 590 acides aminés et 4% de carbohydrates dont la structure et la fonction sont semblables à la l'albumine. Cette glycoprotéine est codée par des gènes sur le chromosome 4 (Ilinca ., 2007).

III.2.1.2. Synthèse et demi-vie

L'AFP est présente normalement dans le sérum fœtal, sa synthèse étant localisée au foie fœtal, au sac vitellin et à un moindre degré à la muqueuse gastro-intestinale. Le pic de production maximum se situe entre la 12^{ème} et la 14^{ème} semaine de grossesse. Dans le sang maternel, l'AFP provient du transfert placentaire. Le taux augmente jusqu'à la 30^{ème} semaine de grossesse puis diminue. Après l'accouchement la baisse du taux est rapide chez la mère et l'enfant. La demi-vie de l'AFP étant de 4 à 6 jours, elle devient indétectable au 4^{ème} mois chez l'enfant (Denis et al ., 2000).

III.2.1.3. Fonction cellulaire

Son rôle n'est pas exactement connu: on pense qu'elle sert de transporteur intra vasculaire de protéine et d'hormones stéroïdiennes et maintient la pression oncotique. Elle pourrait également avoir un rôle immunosuppresseur en protégeant les antigènes paternels du fœtus des anticorps circulants maternels. De plus, l'AFP pourrait moduler la prolifération cellulaire agissant ainsi de concours avec les facteurs de croissances. Des cas de déficience congénitale de l'AFP ont été décrits dont les nouveaux-nés étaient tout à fait normaux (Ilinca ., 2007).

III.2.2. Les causes d'élévation du taux de l'AFP

Les taux d'AFP maternels ou dans le liquide amniotique font partie du bilan anténatal. Des taux élevés sont retrouvés dans des cas de non-fermeture du tube neurale, de diabète gestationnel ou d'incompatibilité foeto-maternelle. Les taux maternels bas se retrouvent dans les cas de réductions embryonnaire, de mole hydatiforme et de trisomie 21 (Laboratoire Pasteur ., 2007). Des taux élevés de l'AFP sont rencontrés lors de pathologies hépatiques (dans 30% à 50% des hépatites virales aiguës et dans 10% à 30% des hépatites chroniques et des cirrhoses), mais aussi en cas de grossesse et de mucoviscidose. En cancérologie l'AFP est principalement prescrite dans le cancer hépatocellulaire (CHC) et le cancer testiculaire. Mais elle peut être augmentée dans d'autres

tumeurs : gastriques, pancréatiques, biliaires et ovariennes. Dans le CHC, les valeurs peuvent atteindre plusieurs milliers de ng/ml (Laboratoire Pasteur ., 2007).

III.2.3. L'intérêt de l'AFP dans le Carcinome Hépatocellulaire (CHC)

III.2.3.1. Dans le dépistage et le diagnostique du CHC

L'échographie hépatique est plus performante en termes de sensibilité et de spécificité que les marqueurs biologiques dans le dépistage précoce du CHC. La concentration de l'AFP est sensiblement corrélée à la taille de la tumeur; 80% des petites CHC ne s'accompagnent pas d'une augmentation d'AFP. La sensibilité est de 52% pour des CHC de tailles supérieures à 3 cm mais chute à 25% pour de petites tumeurs inférieures à 3 cm. La spécificité de l'AFP est faible en raison des augmentations observées en cas d'hépatite chronique et de cirrhose. Mais dans ce contexte, les valeurs sont généralement inférieures à 400 ng/ml. En revanche, une concentration d'AFP supérieure à 400ng/ml est formellement évocatrice de la présence d'un CHC (Laboratoire Pasteur ., 2007).

III.2.3.2. Dans le suivi

Les récurrences après traitement sont fréquentes (40%). Au seuil de 100µg/l, l'AFP présente, pour le diagnostique de récurrence de CHC, une sensibilité de 38,7% et une spécificité de 93,2 %. Cependant, un certain nombre de «faux positifs» de l'AFP (pas de récurrences hépatique et AFP supérieure à 100µg/l) sont liés à des métastases à distance (poumon, paroi abdominale). Il faut bien retenir l'intérêt de l'AFP dans le diagnostique de récurrence locale et de métastases. De plus, l'élévation de l'AFP est en relation avec le volume des nodules récurrents. Après chirurgie, la réascension du taux d'AFP pourrait également être due à la régénération physiologique du tissu hépatique. Dans les hépatoblastomes et CHC de l'enfant, l'élévation de l'AFP se produit dans environ 80% des cas atteint plusieurs dizaines de milliers de µg/l. elle ne présente pas de corrélation avec la taille et le degré de différenciation de la tumeur. La ré-augmentation du taux après chirurgie prédit le développement de métastases pulmonaires. Le suivi consiste en un dosage par mois pendant la chimiothérapie (Denis et al., 2000).

III.2.4. L'intérêt de l'AFP dans le cancer du testicule

L'AFP est aussi un marqueur des tumeurs testiculaires, son taux est augmenté d'environ 70% des tumeurs germinales non séminomateuses. Il intervient alors dans le diagnostique et le suivi thérapeutique, associé au dosage de la chaîne B libre de l'HCG. Dans différents cancers (tératocarcinomes ovariens, tumeurs gastriques, pancréatiques, coliques, bronchiques), on peut observer une élévation variable de l'AFP (Denis et al., 2000).

III.3. Antigène Carbohydre 19-9 (CA 19.9)

III.3.1. Définition

L'antigène carbohydre (aussi appelé GICA pour Castro Intestinal Carbohydre Antigène) a été décrit en 1979 par Kaprowski (Gauchez et al., 2005), est un marqueur de tumeur de la classe des antigènes de groupe sanguin et est surtout associé aux carcinomes colorectaux et pancréatiques. Ce test détecte sur une mucine un épitope constitué d'un antigène de groupe sanguin Lewis^a sialylé (lexa) (desjarlais ., 2007).

III.3.2. Description

III.3.2.1. Structure et gènes

C'est un antigène poly saccharidique présent sur des mucines de haut poids moléculaire (200 à 800 KDa). Le déterminant antigénique reconnu par l'anticorps monoclonal est un oligosaccharide (Lacto-N- fucopentaose II sialylé) porté de manière répétitive, soit par un ganglioside à la surface

des membranes cellulaires soit par une protéine de type mucine dans le sérum (Magnani JL et al., 1983). Le CA 19.9 est codé au moins par les gènes Mucines (Muc 1 et Muc 7) (Ho., 1994).

III.3.2.2. Synthèse

Cet antigène est synthétisé normalement par les cellules des canaux pancréatiques et biliaires et par les épithéliomes de l'estomac, du côlon, de l'endomètre et des glandes salivaires (Desjarlais F., 2007).

III.3.2.3. Récepteurs

L'antigène CA 19.9 a été isolé grâce à un anticorps monoclonal, le 116 NS 19.9, obtenu après immunisation de souris par des cellules d'une lignée d'adénocarcinome de côlon humain (SW1116) (Flechet., 1993; Sell., 1990).

III.3.2.4. Fonction cellulaire

Le CA19.9 est un ligand pour la molécule endothéliale d'adhésion leucocytaires (ELAM-1, E-selectine) molécule présente sur les cellules endothéliales activées par les cytokines. Le CA19.9 permet l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire (Takada et al., 1993) et la dissémination hématogène des cancers exprimant cet antigène. Il a été montré une corrélation entre l'intensité de son expression en immunohistochimie et la gravité du pronostic des cancers colorectaux (Morales-Gutierrez et al., 1999).

III.3.2.5. Temps de demi-vie

La demi-vie du CA 19.9 est bi-phasique avec une demi-vie moyenne de 0,5 jours pour le premier compartiment et de 4,3 jours pour le second compartiment (Yoshimasu et al., 1999).

III.3.2.6. Valeur de référence

Dans une population normale, 95% des individus ont une concentration de CA 19.9 déterminée par méthode radio-immunologique qui est inférieure à 37 KU.L^{-1} (unités arbitraires). Les concentrations sériques de CA 19.9 sont sous la dépendance des gènes (Lewis (Ie), sécréteur (se) et, en toute rigueur, une valeur de référence comprise entre 1,0 et 60 KU.L^{-1} devrait être établie pour chaque personne en fonction de son génotype (Narimatsu et al., 1998; Vestergaard et al., 1999). Les individus lewis (a-b-) qui représentent 5 à 6% de la population, n'expriment pas le CA 19.9 (Gauchez et al., 2005).

III.3.3. Principales causes d'élévation du CA 19.9

Les maladies bénignes pulmonaires et digestives (cirrhose, panarétatie aiguë et chronique, mucoviscidose, lithiase biliaire) peuvent augmenter le CA 19.9 mais avec des concentrations rarement supérieures à trois fois la valeur normale sauf en cas d'ictère où elles peuvent atteindre plusieurs centaines de KU.L^{-1} (Dufy MJ et al., 1985; Kawa S et al., 1994; Paganuzzi M et al., 1988). En plus de l'ictère, d'autres maladies bénignes peuvent être responsables d'une élévation isolée et modérée du CA 19.9: l'hémochromatose et le diabète les polypes rectaux et les maladies inflammatoires de l'intestin (Del Villano et al., 1983).

En cancérologie, on peut retrouver une augmentation du CA 19.9 dans les adénocarcinomes. C'est le marqueur privilégié des cancers digestifs: cancers du pancréas avec une sensibilité de 70 à 90% et des voies biliaires en l'absence de cholestase ou d'angiocholite. Il est utilisé dans le cancer de l'estomac avec une sensibilité de 30 à 60%. Au cours des cancers colorectaux, gastrique et hépatique, la fréquence de positivité augmente avec le stade de l'évolution et la présence de métastases. En dehors des cancers digestifs, le CA 19.9 est rarement augmenté à des concentrations supérieures à 3 fois la normale, à l'exception des tumeurs de l'ovaire et des adénocarcinomes du poumon (Gauchez et al., 2005).

III.3.4. Le rôle de CA 19.9 dans les pathologies

III.3.4.1. Le CA 19-9 dans le cancer colorectal

Dans le cancers colique, le CA_{19.9} doit être associé à l'ACE, cette association est justifiée : en effet, on observe une moins bonne sensibilité du CA19.9 (36%) que de l'ACE (69%), mais une meilleure spécificité du CA 19.9 (97%) que de l'ACE (70%). En associant ces deux marqueurs, on obtient pour les cancers coliques 76% de sensibilité et 91% de spécificité au seuil de 37U/ml pour le CA 19.9 et de 5,5 µg/l pour l'ACE (Flechet .,1993 ; Sell S.,1990).

III.3.4.1a. Dépistage et diagnostic précoce des cancers colorectaux

La recherche bibliographique a permis d'identifier neuf études comparant les performances de l'ACE et du CA 19.9 sur les mêmes populations de patients (Guadagni et al.,1993 ; Gupta et al.,1993; Kuusela et al., 1984 ; Safi et al.,1987 ; Staab et al., 1985 ; Szymendera et al., 1985; Von Kleist et al., 1986; Wang et al., 1985; Yoshikawa et al., 1985). La distribution des résultats supérieurs ou inférieurs aux seuils adoptés pour chaque marqueur montre une sensibilité de l'ACE pour les cancers colorectaux supérieure à celle du CA 19.9 et une spécificité moindre vis-à-vis des sujets sains et des maladies bénignes. Bien que, le CA 19-9 soit relativement plus spécifique des pathologies digestives au sens large, sa sensibilité encore inférieure à celle de l'ACE n'est pas suffisante pour aider au diagnostic du cancer. Donc, le dosage du CA 19.9 n'a pas une place dans le dépistage et le diagnostic précoce des cancers du côlon, même en présence de symptômes digestifs (SOR., Juin 2001).

III.3.4.1b. Stadification et pronostic

La recherche bibliographique a permis d'identifier sept études ayant évalué la sensibilité du CA 19-9 en fonction des stades d'extension de Dukes (Alvarez et al.,1995 ; Diez et al.,1994., 1994; Filella et al.,1992; Gupta et al.,1985; Iemura et al., 1993; Lindmark et al.,1995; Ritts et al.,1984). Ces études retrouvent des valeurs extrêmes pour la sensibilité de 0 à 50 % dans les cancers de stade A, de 7% à 57% dans les cancers de stade B, de 6 à 67% dans les cancers de stade C, de 23% à 76% dans les cancers de stade D. L'amplitude moyenne des concentrations observées augmente avec le stade. Les écarts-types associés à ces valeurs moyennes sont tels qu'il n'est pas possible d'identifier un stade d'extension sur la base de la concentration du CA19.9. Dans une analyse multivariée, Diez et coll., ont montré que le CA19-9 était un indicateur pronostique indépendant de la classification de Dukes, de la localisation de la tumeur, du sexe, de l'âge et du taux d'ACE. La survie des patients ayant un CA 19.9 élevé était normale.

III.3.4.1c. Surveillance après traitement

L'augmentation du CA 19-9 au cours de la surveillance permet de suspecter l'apparition d'une récurrence ou d'une métastase d'un cancer colorectal (American ., 1994). Une augmentation progressive du CA 19-9 supérieure à 48 U/ml a été observée chez 25% des patients avant le diagnostic clinique de la rechute survenue en moyenne 3 mois plus tard. Par contre, l'ACE était anormal dans 84% des rechutes. Une augmentation progressive du taux d'ACE a été observée chez 75% des patients avant le diagnostic chimique de la récurrence. Le rôle du CA 19-9 et de l'ACE comme indicateurs pronostiques et d'une réponse au traitement du cancer colorectal métastatique a été analysé. L'analyse univariée a montré une corrélation significative de la survie avec le CA 19-9 et l'ACE. Mais l'analyse multivariée a montré que seule l'élévation du taux du CA19.9 était un facteur pronostique de la survie (Kouri et al., 1992). La NACB (National Academy of chemical Biochemistry) recommande l'utilisation de dosages sériques de CA 19-9 pour suivre la réponse thérapeutique à une chimiothérapie palliative et pour dépister une récurrence chez les patients qui ont subi une chirurgie potentiellement curative (Desjalais ., 2007).

III.3.4.2. Le CA 19.9 dans le cancer du pancréas

III.3.4.2a. Le dosage du CA 19.9 à-t-il un intérêt dans le dépistage et le diagnostic du cancer du pancréas ?

Dans le cancer du pancréas la spécificité du CA 19-9 est excellente comparée aux autres marqueurs digestifs: il est dans 93% des adénocarcinome du pancréas, 4% des affections bénignes, mais, c'est parfois dans les pancréatites aiguës que les taux de CA 19-9 sont les plus élevés (Flechet B., 1993; Sell S., 1990). Alors que la sensibilité du CA 19-9 dépend, comme dans tous les cas, de la taille de la tumeur. Pour des tumeurs de diamètre inférieur à 2 cm, la sensibilité est de 10 à 63%. Pour un diamètre tumoral allant jusqu'à 3cm, la sensibilité est en moyenne de 45% avec des extrêmes atteignant 78% au delà de ce seuil, la sensibilité dépasse 70% et atteint souvent 90% (Satake et al., 1994; Iishi et al., 1986). Dans un travail récent ayant porté sur 5343 malades asymptomatiques à Taiwan, le CA 19-9 était élevé au dessus de la normale chez 385 dont deux seulement avaient un adénocarcinome pancréatique. La valeur prédictive positive était de 0,5% (Chang et al., 2006).

En raison d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes, le dosage du CA 19-9 n'est pas recommandé pour le dépistage du cancer du pancréas, même dans une population à risque élevé, ni pour le diagnostic, si ce n'est en complément aux tests d'imagerie (Desjarlais et al., 2007).

III.3.4.2b. Le taux du CA 19-9 à-t-il une valeur pronostique ?

Le niveau de CA 19-9 sérique présente toute fois une valeur prédictive indépendante de la resectabilité de la tumeur et de la survie médiane du patient et pourrait permettre ainsi d'établir le niveau d'agressivité du traitement. Les recommandations de la NACB en ce qui concerne l'utilisation du CA 19-9 dans le pronostic du cancer du pancréas sont que ce dosage devrait être considéré dans la stratification du risque. Cependant même si des niveaux élevés de CA 19-9 sont un indicateur de mauvais pronostic, le résultat de ce dosage constitue seulement un des paramètres qui vont influencer le pronostic et les décisions thérapeutiques (Desjarlais., 2007).

III.4. Antigène Carbohydrate CA15-3

III.4.1. Définition

L'antigène carbohydrate CA15-3 est le marqueur tumoral le plus souvent utilisé au cours de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein (Chourin et al., 2008). Leur valeur usuelle chez le sujet sain est de 25 à 30 U/l et sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 10 jours (Riedinger LH., 1999).

III.4.2. Description

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante de type mucine définie par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux, le 115D8 et le DF3. L'anticorps 115D8 est obtenu par immunisation de souris à l'aide de glycoprotéines de cellules mammaires sécrétoires (Hilkens et al., 1984), et l'anticorps DF3 est dirigé contre des épitopes de membranes cellulaires (MCF7) issues d'une tumeur mammaire humaine (Hayes et al., 1986).

III.4.3. Gène

Le gène de CA 15-3 est la mucine Muc-1, c'est une glycoprotéine de poids moléculaire compris entre 300 et 450 kDa, caractérisé par un nombre variable de séquences répétées (de 30 à 90 fois selon les individus). Le dosage de Muc-1 est, en pratique, utilisé dans la surveillance des patientes afin de détecter les récurrences et d'évaluer l'efficacité du traitement des formes avancées (Affssaps., 2007).

III.4.4. Synthèse

Le CA15-3 est exprimé dans les membranes de vésicules graisseuses produites par la cellule mammaire (Briskin et al., 1999).

III.4.5. Fonction cellulaire

Le CA 15-3 agit en relation avec le système de l'oncogène RAS et comme ligand d'ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire), facilité l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire (Regimbald et al., 1996). Il serait également responsable de la réduction de la génotoxicité de certains médicaments cytotoxiques (Ren et al., 2004).

III.4.6. Spécificité

Les causes de variation physiologiques des taux du CA 15-3 sont rares (Beaudonnet., 1996). Il n'y a pas de différence selon le sexe (Fujino et al., 1986). Le tabagisme et la lactation n'ont aucune influence sur les taux sériques de CA 15-3, par contre, parmi 134 femme enceintes (7 à 43 semaines de gestation) 9,8 % avait un taux de CA 15-3 supérieur à 25 U/ml (Ielle et al., 1989). D'autres affections bénignes (mammaires, hépatopathies bénignes, broncho-pneumopathies, pathologies digestives inflammatoires, pathologies endocrines et maladies auto-immunes) ou malignes extra mammaires (ovaire, colon, rectum, pancréas, hépato-biliaire, poumons, estomac, thyroïde) peuvent être associées à une élévation du taux de CA 15-3, limitant ainsi sa spécificité (Bellet et al., 2001).

III.4.7. Sensibilité

Au moment du diagnostic initial, la sensibilité du CA 15-3 est faible et ne dépasse pas 25% des cancers du sein non métastatique. L'incidence de taux élevés de CA 15-3 est corrélé au stade d'extension de la lésion: elle passe de 7% pour les stades I à 17% pour les stades II, 61% pour les stades III et près de 67% pour les stades IV (Kallioniemi et al., 1988).

III.4.8. Intérêt du CA 15-3 dans le cancer du sein

L'intérêt du CA 15-3 a été évalué pour le diagnostic, le pronostic, le suivi thérapeutique des cancers du sein et pour prédire les rechutes de ce cancer après traitement curatif chirurgical et/ou médical (Bellet et al., 2001).

III.4.8.1. Dépistage et diagnostic précoce

Un marqueur ne peut être utile pour le dépistage ou pour la détection précoce d'un cancer (Bellet et al., 2001). Un taux de CA 15-3 supérieur aux valeurs usuelles a été observé chez 2 à 7% de sujets sains (Hayes., 1986). Plusieurs états pathologiques autres que le cancer du sein peuvent s'accompagner d'une élévation du CA 15-3, avec des valeurs maximales quantitatives souvent inférieures à 100 U/ml (Colomer et al., 1989). Si la spécificité mammaire du CA 15-3 semble limitée, sa sensibilité au moment du diagnostic initial n'est guère meilleure. En effet, 7,1 à 34% seulement des cancers du sein non métastatiques, ont un taux supérieur aux valeurs seuils du CA 15-3 (Giai et al., 1996 ; Devine et al., 1995).

III.4.8.2. Bilan d'extension

Plusieurs études ont montré que le taux sérique de CA 15-3 était corrélé au stade de la maladie. Plus le stade est avancé, plus le taux de CA 15-3 est élevé (Giai et al., 1996). Les taux sériques du CA 15-3 étaient corrélés positivement à la taille de la tumeur primitive, à l'extension ganglionnaire et au nombre des ganglions atteints (Colomer et al., 1989). Des valeurs pré

thérapeutiques de CA 15-3 très élevée (5 à 10 fois la normale) peuvent suggérer un stade avancé de la maladie, voire une maladie métastatique d'emblée (Giai et al., 1996).

III.4.8.3. Surveillance après traitement initial

En cours de la surveillance, l'association de l'ACE au CA 15-3 apporte un bénéfice en termes de sensibilité de la détection des récidives compris entre 7 et 15% (Daver et al., 1994). Cependant, lorsque les métastases sécrètent à la fois l'ACE et le CA 15-3, les cinétiques d'évolution des marqueurs sous traitement sont comparables. La valeur prédictive négative du couple ACE-CA 15-3 pour un suivi est de 80%, donc supérieur à celle de l'ACE (61%) et du CA 15-3 (67%) puis isolement (Omar et al., 1988).

L'incidence de l'élévation du taux sérique de CA 15-3 variait significativement selon la localisation de la première rechute qu'elle soit osseuse, pulmonaire ou locorégionale (pectasides et al., 1996). CA 15-3 avait une sensibilité élevée dans les localisation osseuses (68 à 81% de taux supérieur aux valeurs usuelles), hépatique (75%) et pulmonaires (50 à 70%) (Antoine et al., 1994). Il avait une sensibilité médiocre en cas de rechutes locorégionales (23%) (Molina et al., 1995). Des études réalisées sur 138 patientes atteintes d'un cancer du sein dans le centre de Henri, confirme que le dosage du CA 15-3 permet d'anticiper le diagnostic précoce de métastase dans près de 20% des cas (Basuyau et al., 2008).

III.4.8.4. Suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase

Le principale rôle d'un marqueur en phase métastatique déclarée est d'aider à l'évaluation thérapeutique (Bellet et al., 2001). Albuquerque et col. ont étudié la valeur pré thérapeutique du taux de CA 15-3 dans la prédiction de la réponse au traitement des patientes ayant une métastase nouvellement diagnostiquée. Aucune corrélation significative n'a été observée entre le taux de CA 15-3 et la réponse thérapeutique à 6 mois (Albuquerque et al., 1995).

Des auteurs ont tenté de corréler l'évolution des taux de CA 15-3 durant le traitement des métastases à l'efficacité de ce dernier. La plupart des investigateurs ont proposé le seuil de 25% de variation du taux de CA 15-3 pour prédire une progression de la maladie (Schuurman et al., 1996). Les données de la littérature suggèrent une forte corrélation entre la réponse au traitement de la métastase et les variations du taux de CA 15-3 (American., 1996).

Ces études ont montré que 66% des patientes avait une diminution des valeurs de CA 15-3 en cas de réponse, 73% avaient des taux de CA 15-3 stable en cas de maladie stable et 80% avait une élévation des taux de CA 15-3 en présence d'une maladie évolutive (Bellet et al., 2001). La plupart de ces études soutiennent l'utilisation du CA15-3 comme marqueur de l'efficacité thérapeutique seul ou associé à d'autres marqueurs (American., 1996 ; Antoine et al., 1994).

III.5. Antigène Carbohydate 125 (CA125)

III.5.1. Définition

Le Carbohydate antigène 125 (CA125) est le marqueur le plus spécifique des cancers épithéliaux de l'ovaire de type sero-papillaire. Son dosage aide au diagnostic des kystes de l'ovaire et la surveillance des cancers évolués ou sous chimiothérapie (Carrot et al., 2002).

III.5.2. Description

III.5.2.1. Structure

Le CA₁₂₅ est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (>200KD) transmembranaire appartenant à la famille des mucines produit par le gène MU16, il est défini par la reconnaissance de l'anticorps monoclonal OC₁₂₅ qui est obtenu par hybridation lymphocytaire après

immunisation d'une souris avec une lignée cellulaire des adénocarcinomes séreux ovariens humains (Laboratoire Pasteur ., 2007).

III.5.2.2. Valeur seuil et demi-vie

Les valeurs usuelles, 95% sont inférieure à 35U/ml et sa demi-vie est de 5 à 10 jours. Les taux sont plus élevés en pré ménopause comparé aux femmes ménopausées, le CA₁₂₅ varie au cours du cycle menstruel, une corrélation négative a été démontrée, dans une étude, avec la progestérone (Laboratoire pasteur ., 2007).

III.5.2.3. Fonction cellulaire

La fonction physiologique du Ca₁₂₅ est inconnue, cependant sa concentration élevée dans le liquide amniotique permet de croire que le CA₁₂₅ joue un rôle dans le développement, la différenciation et la maturation du fœtus (Desjarlais ., 2007).

III.5.3. CA₁₂₅ et dépistage du cancer de l'ovaire

Le dosage du CA₁₂₅ n'est pas applicable dans une stratégie du dépistage du cancer de l'ovaire dans la population générale, même associé à l'échographie, malgré le fait que plus de 70% des cas soient diagnostiquées à des stades avancés et ce pour trois raisons :

- Son manque de sensibilité dans les formes précoces: 80% des formes ayant un cancer de l'ovaire avancé ont une élévation du CA₁₂₅ contre seulement 23 à 50% dans les stades précoces.
- Son manque de spécificité surtout chez les femmes en pré ménopause par de nombreuses augmentations non spécifiques. Dans les pathologies touchant la sphère gynécologique (endométriose, fibrome, infection génitale, ovulation, grossesse, spécifiquement au cours du premier trimestre ou les taux peuvent être supérieurs à 500), bien qu'aussi dans d'autres situations pathologiques (pancréatite, irritation des séreuses, taux très élevés, insuffisance rénale, tuberculose).
- Une faible prévalence du cancer de l'ovaire, il peut en revanche être indiqué pour les patientes présentant une prédisposition génétique au cancer de l'ovaire (patientes présentant une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2), bien qu'aucune donnée actuelle n'ait encore démontré que le dépistage chez ces femmes diminue leurs mortalités (Laboratoire pasteur ., 2007).

III.5. 4. CA₁₂₅ et diagnostique du cancer de l'ovaire

Le taux de CA₁₂₅ peut être une aide pour déterminer la nature bénigne d'un kyste ovarien, chez une patiente présentant un kyste ovarien persistant, si le CA₁₂₅ est normale et si les caractéristiques échographiques sont rassurantes (un kyste bénin est unique, à paroi mince, sans cloison, de taille inférieure à 5 cm), le risque que ce soit un cancer de l'ovaire est évalué à 1% chez les patientes non ménopausées et est compris entre 0,1 et 10% chez les patientes ménopausées. Quand le taux est élevé et le cancer confirmé par l'anatomopathologiste, le taux de CA₁₂₅ est proportionnel à la masse tumorale; mais son taux seul n'est pas prédictif de l'opérabilité (résection complète des lésions) car aucun seuil n'est décrit dans la littérature, il n'y en a pas non plus pour évaluer le risque d'une dissémination tumorale (Laboratoire pasteur ., 2007).

III.5.5. CA₁₂₅ et suivie thérapeutique

L'indication majeure de ce marqueur est dans la surveillance des patientes porteuses du cancer ovarien. Il fait partie de la stratégie de dépistage des résistances à la chimiothérapie et/ou des récurrences précoces permettant d'orienter le traitement:

- La demi-vie apparente du CA₁₂₅ est un indicateur de l'éventuel reliquat tumoral poste chirurgicale, la diminution du taux est d'autant plus rapide que l'exérèse est complète.

- L'évaluation de la réponse au traitement (chirurgicale ou médicamenteux) est recommandée. Elle existe lorsqu'il y a une baisse d'au moins 50% du taux de CA125. Cette baisse doit se maintenir pendant au moins 20 jours. Cette conclusion n'est valable que pour des patientes présentant un taux de base (évalué sur deux prélèvements à 15 jours d'intervalle) supérieur à deux fois la normale.
- Après traitement initial, le plus souvent, une chirurgie de « second look » est entreprise. Un dosage de CA₁₂₅ permet en cas d'augmentation d'éviter ce geste. En effet cette augmentation est presque toujours associée à la présence de tumeur résiduelle, pour laquelle les cures de chimiothérapie devront être poursuivies (laboratoire Pasteur ., 2007).

III.5.6. CA₁₂₅ ET suivi de récurrence

La concentration de CA₁₂₅ est corrélée à l'évolution et les rechutes peuvent être dépistées 1 à 10 mois avant l'apparition des signes cliniques; le temps de doublement du taux de CA₁₂₅ est donc du nombre de cellules tumorales, reflète la vitesse de croissance de la récurrence, une augmentation d'au moins 2 fois de taux de base confirmée sur deux échantillons prédit une récurrence avec une sensibilité de 84 à 94% et une spécificité proche de 100% selon les études.

Les dosages de CA₁₂₅ sont parfois demandés sur des liquides de ponction ovarienne dans le cadre de tumeurs bénignes ou malignes: les taux peuvent être considérables, sans rapport avec les taux sériques. Mais ne permettent pas de poser un diagnostic de malignité. De même, des taux importants peuvent être trouvés dans le mucus cervicale, le liquide séminal et dans le liquide amniotique du 2^{ème} trimestre de grossesse (Laboratoire pasteur ., 2007).

III.6. L'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA)

III.6.1. Définition

Depuis Wang en 1979, le PSA (L'antigène spécifique de la prostate) est considéré comme le meilleur marqueur du cancer prostatique (Wang M.C et al., 1979). C'est une glycoprotéine de masse relative 33 kDa, composée d'une protéine de 240 acides aminés et de 7 % de carbohydrates. Il a été isolé à partir du tissu prostatique; il est présent dans le cytoplasme des cellules épithéliales prostatiques normales comme anormales. Il est également trouvé dans le liquide prostatique, le liquide séminal et le sérum (Abrahamsson PA et al., 1994). Dans le sang, le PSA circule sous deux forme; une forme libre (10.40 %) ou complexée à des inhibiteurs de protéases présentes en excès dans le sérum, essentiellement l' α .1 antichymotrypsine (ACT) (60.90 %) et l' α .2 macroglobuline (AMG) (< 0,1 %) (Riedinger ., 1998).

III.6.2. Description

III.6.2.1. Structure

Le PSA est une sérine protéase. Il est produit sous forme d'un précurseur inactif, la forme active de 237 acides aminés intervenant physiologiquement dans la dissolution du gel séminal (Des grand champs et al.,1993 ; Laforest et al.,1995).

III.6.2.2. Synthèse

Le PSA qui est situé sur le chromosome 19 est synthétisé quasi exclusivement par les cellules épithéliales de la glande prostatique et en moindre quantité par les cellules épithéliales des glandes périurétrales (Swedish C., 1996; Chan DW et al., 1997). Et assure le clivage des protéines majeures du sperme (séminogélines et fibronectine) fluidifiant ainsi le coagulum séminal formé au moment de l'éjaculation (Erpicum et al., 2000).

III.6.2.3. Élimination du PSA

Le mécanisme d'élimination du PSA sérique est mal connu (Ravery et al., 1998 ; Bjork et al.,1998). La fraction libre du PSA, qui est une protéine de bas poids moléculaire, doit être

éliminée par filtration glomérulaire tandis que la fraction liée est métabolisée. L'insuffisance hépatique chronique ne modifie pas la concentration sérique du PSA (Williams et al., 1997). La demi-vie biologique du PSA total est comprise entre 2 et 3 jours. Cette valeur correspondrait essentiellement à la demi-vie du PSA lié à l'alpha.1 antichymotrypsine (Schaffer et al., 1998).

III.6.2.4. Valeurs de référence

En raison de l'importance des variations intertechniques, les valeurs de référence sont à déterminer avec chaque technique. Les valeurs couramment admises varient entre 2 et 4 ug/l (Bador et al., 1995).

III.6.2.5. Vitesse du PSA (dosages répétés du PSA)

Cette stratégie est fondée sur le fait que les cancers de prostate entraînent une augmentation rapide du taux de PSA ce qui nécessite de le mesurer régulièrement. Ainsi, si l'augmentation annuelle du taux de PSA dépasse 0,75 ng/ml, la probabilité que cette augmentation soit due à un cancer pourrait être plus importante. Toutefois, il n'existe pas d'étude actuelle montrant la supériorité de cette méthode dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate (Keetch et al., 1996).

III.6.2.6. Densité du PSA

Cette mesure représente le ratio PSA sanguin sur volume de la glande prostatique, le volume prostatique étant mesuré en échographie. Dans la majorité des études, la valeur seuil retenue est de 0,15. L'utilisation de ce ratio pourrait améliorer les performances du test PSA; toutefois, les résultats sont contradictoires (Oesterling et al., 1995; Meshref et al., 1995).

III.6.3. Les causes d'élévation et de diminution du PSA

III.6.3.1. Les causes d'élévation du PSA

Le PSA est élevé à la naissance, diminue à l'âge de six mois pour réaugmenter à partir de dix ans jusqu'à la puberté en relation avec l'évolution du taux de testostérone, la sécrétion du PSA étant stimulée par les androgènes. Le taux se stabilise de la puberté à environ 50 ans, puis augmente sensiblement avec l'âge en relation avec le volume de la prostate. Des taux supérieurs à la normale sont observés exclusivement dans les pathologies prostatiques : adénocarcinomes, mais aussi les pathologies bénignes telles que les prostatites aiguës ou adénomes (cependant de très rares cas de PSA élevé ont été observés dans des cancers du poumon à petites cellules). Lors des prostatites aiguës, l'élévation du taux (jusqu'à 100 µg/l) coïncide avec la symptomatologie infectieuse et inflammatoire. Les hypertrophies bénignes de la prostate (HBP) s'accompagnent d'élévations du PSA, en relation significative avec le volume prostatique. Un taux de sécrétion de 0,3 µg/l par gramme de prostate est observé en moyenne sur les tissus provenant d'HBP (Desgrand champs et al., 1993; Laforest et al., 1995).

III.6.3.2. Les causes de diminution du PSA

Lors de tout traitement qui diminue le volume prostatique, Réduction de la stimulation androgénique; soit en réduisant la testostérone : castration, oestrogènes, analogue de la LH-RH, soit en bloquant les récepteurs androgéniques par les antiandrogènes, soit en inhibant la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone par l'inhibiteurs de la 5 alpha réductase (Epicum et al., 2000).

III.6.4. PSA dans le dépistage et diagnostic précoce du cancer de la prostate

Le PSA sérique dépend du taux de production tumorale, influencé par la taille et par le degré de différenciation de la lésion, de la diffusion du PSA dans la circulation, du volume de dilution ainsi que de la clairance du marqueur. Il ne faut donc pas s'étonner du recouvrement des

distributions de PSA observées au sein des populations avec ou sans cancer. Le choix du seuil de décision est alors essentiel pour obtenir une sensibilité et une spécificité maximales. La distribution des taux de PSA étudiée sur une population de 1249 sujets sains de plus de 50 ans soumis à un dépistage (Brawer et al., 1992), montre 1062 [PSA] < 4ng/ml (85 %), 149 [PSA] compris entre 4 et 10 ng/ml (12 %) et 38 [PSA] supérieurs à 10 ng/ml (3 %). Un cancer a été détecté chez 27 % (23/87) des sujets ayant un [PSA] compris entre 4,1 et 10 ng/ml et chez 50 % (9/18) de ceux ayant un [PSA] supérieur à 10 ng/ml. Le [PSA] ne semble pas permettre un diagnostic précoce du cancer de la prostate car, dans cette série, seuls 9 des 16 patients (56 %) opérés pour prostatectomie radicale présentaient une maladie localisée (Riedinger ., 1998).

III.6.5. PSA et détermination du stade

Le PSA ne permet pas, à lui seul, de déterminer le stade du cancer bien que sa concentration augmente avec celui-ci. En effet, il existe une grande dispersion des valeurs pour un stade donné (Oesterling JE., 1991) et par ailleurs, plus un cancer est indifférencié, moins il sécrète de PSA (Partin AW et al., 1990).

III.6.6. PSA dans la surveillance des cancers traités

Après prostatectomie, le taux de PSA diminue très rapidement; après un traitement radiothérapique, la chute des taux est beaucoup plus lente. Les régressions des taux après pulpectomie ou traitement hormonal ont des profils plus variables dépendant de l'efficacité du traitement, de la masse tumorale initiale et de l'hormono-sensibilité de la tumeur (Andrieu et al., 1997). Dans le suivi de la maladie, le rythme du dosage pour les malades traités pour cancer de la prostate est en règle semestriel. Seul le PSA total est dosé. Le PSA libre n'a aucune utilité dans le suivi (Coulange., 2006).

III.7. Hormone chorionique gonadotrophine (HCG)

III.7.1. Définition

L'Hormone Chorionique Gonadotrophine (HCG) est sécrétée par le tissu trophoblastique. C'est un marqueur des choriocarcinomes placentaires et des tumeurs embryonnaires gonadiques et extra-gonadiques. La principale cause de faux positifs est la grossesse où les taux restent inférieurs à 70 ng/ml. Le dosage de la β HCG permet de différencier une grossesse normale, une môle hydatiforme et un choriocarcinome. Devant une tumeur testiculaire, le dosage de β HCG doit être effectué avant l'orchidectomie (cabbarrot ., 2002).

III.7.2. Description

III.7.2.1. Structure

C'est une glycoprotéine formée de deux sous unités liées entre elles par des liaisons non covalentes: une chaîne α identique à celle des autres hormones hypophysaires humaines (LH, FSH et TSH) pour laquelle il n'existe qu'une spécificité d'espèce et une chaîne β spécifique de l'HCG, cette sous unité β est responsable de l'activité hormonale. Sa structure diffère de celles des autres hormones glycoprotéiques mais ressemble beaucoup à celle de la LH (Allali et al., 1998; Flechon et al., 1999).

III.7.2.2. Gènes

Un seul gène sur le chromosome 6 code pour la sous unité alpha. Cependant, sur le chromosome 19, six gènes codent pour la sous unité β de l'HCG dont deux sont actifs et sont probablement nécessaires à la haute production de cette hormone durant la grossesse (Houghton et al., 1982).

III.7.2.3. Synthèse

Les sécrétions des deux chaînes α et β par les cellules trophoblastiques ne sont pas strictement couplées, expliquées en partie par l'origine génétique distincte et indépendante: on peut observer à l'état normal comme à l'état pathologique des dissociations de ces sécrétions, une sécrétion dans le sérum de sous unités à l'état libre α et β en plus de la molécule d'HCG dimérique, qui est seule biologiquement active. L'existence de nombreuses formes moléculaires est bien établie (fragment c terminal de la sous unité β , β core); mais aucune corrélation avec des situations physiopathologiques n'a été établie. Cette structure hétérogène peut influencer les dosages avec des anticorps monoclonaux (Allali et al., 1998; Flechon et al., 1999).

III.7.2.4. Demie-vie

La demie-vie de la molécule entière peut atteindre 36 heures. Mais après injection d'HCG au cours des techniques de procréation médicalement assistée, la molécule exogène pourra interférer avec le dosage de l'hCG native pendant 10 jours (Allali et al., 1998; Flechon et al., 1999).

III.7.3. Les causes d'élévation de l'HCG

III.7.3.1. La sécrétion physiologique

La gonadotrophine chorionique humaine est sécrétée par le placenta dès sa formation. En début de grossesse, c'est le taux de la sous unité β hCG qui est prédominant alors qu'en fin de grossesse c'est la sous unité α - hCG qui prédomine. L'HCG est détectable dans le sang maternel périphérique dès le 9^e jour qui suit l'ovulation si l'œuf fécondé s'implante au cours de ce cycle (ou 48 heures après l'implantation de la grossesse dans l'endomètre) et ensuite, elle reste dosable dans le sang maternel pendant toute la durée de la grossesse (Kamel., 2006).

Le taux de sécrétion de l'HCG augmente rapidement entre la 4^e et 8^e semaine d'aménorrhée et son taux plasmatique double tous les 2 à 3 jours. Il atteint son maximum à la 8^e semaine d'aménorrhée; puis il chute rapidement entre la 14^e et 18^e semaine d'aménorrhée et se maintient, à une valeur basse et relativement constante, autour 5000 UI/L jusqu'à la fin de la grossesse L'HCG disparaît totalement de l'organisme de la femme dans les 5 jours suivant l'accouchement. La positivité du HCG plasmatique ne témoigne pas de la vitalité de l'embryon ou du fœtus; elle témoigne seulement de la présence de cellules trophoblastiques actives; c'est pour cette raison qu'on peut trouver des taux de HCG plasmatiques significativement élevés: sur une grossesse arrêtée (mort de l'embryon ou du fœtus), sur une grossesse de type œuf clair (sac gestationnel sans embryon) ou dans des grossesses molaire: absence d'embryon; absence de placenta avec dégénérescence (Kamel., 2006).

III.7.3.2. La Sécrétion pathologique

L'hCG est un des paramètres dosés au cours de la grossesse pour le dépistage des population à risque de trisomie 21. En dehors de la grossesse, toute détection d'hCG est considérée comme pathologique. L'hCG sécrétée par les tissus tumoraux présente la même structure que l'hCG placentaire. Les tumeurs placentaires: môle hydatiforme (lésions bénigne envahissant l'épithélium chorial), môle invasive (développée au niveau du myomètre), choriocarcinome (tumeur maligne envahissant le myomètre) sécrètent toujours de l'hCG et de la sous unité B libre. Une grossesse sur 10000 donne une môle hydatiforme, dont 90% guérissent après traitement et 5% évoluent en choriocarcinomes. La symptomatologie clinique montre des douleurs pelviennes, un utérus plus gros que l'âge théorique de la grossesse, des métrorragies (Allali et al., 1998 ; Flechon et al., 1999). Chez l'homme l'hCG constitue l'un des marqueurs des tumeurs testiculaires, avec l'AFP. Le cancer du testicule est une tumeur germinale rare (90% des cas), qui se développe à partir des cellules germinales précurseurs des spermatozoïdes. Deux formes distinctes sont décrites:

- Les séminomes (40% des cas) qui surviennent après l'âge de 35 ans (jusqu'à 50-55 ans) le plus souvent limités au testicule.

est moins fréquente (5 à 67% selon les études et les stades) et les valeurs observées sont moins élevées (en générale inférieures à 200 UI/L). La production de chaîne β seule est observée dans environ 30% des cas, de dimères seules dans 20% et des deux formes dans 50% des cas. Ceci traduit l'intérêt diagnostique d'associer les deux types de dosage: (HCG + sous unité B libre).

Le pronostic défavorable associés à l'expression d'HCG dans le sang veineux spermatique est intéressant, les valeurs observée étant 3 à 40 fois plus élevées que dans le sérum. La détermination de l'HCG doit être effectuée en préopératoire et permet d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique (orchidectomie et chimiothérapie). Sa présence est presque constante dans les choriocarcinomes (73% à 100% des cas selon les études) avec des taux qui peuvent être très élevé (jusqu'à 3 millions (Allali et al., 1998; Flechont et al., 1999).

En outre, si l'HCG constitue un marqueur fondamental des tumeurs trophoblastiques, tant en diagnostic qu'en suivi, sa présence ou celle de chaîne β libre est observée également dans certains carcinomes de l'ovaire, du pancréas, du côlon, du sein, de l'estomac ou de la vessie, Dans ce dernier cas, la fréquence de positivité en HCG varie, selon les études et la spécificité des trousse utilisées, 10 à 30%. Les formes excrétées sont majoritairement des formes β libre sans activité biologique. La présence d'HCG dans le cancer de la vessie est associée surtout à des stades avancés avec métastases et à des tumeurs peu différenciées de mauvais pronostic (Allali et al., 1998; Flechon et al., 1999).

III.8. La thyroglobuline (Tg)

III.8.1. Définition

La thyroglobuline (Tg) est la protéine la plus exprimée dans la glande thyroïde où elle représente le précurseur des hormones thyroïdiennes. Les cancers thyroïdiens d'origine folliculaire sécrètent aussi de la Tg, si bien qu'elle peut servir de marqueur tumoral sous réserve d'avoir éliminé au préalable tout reliquat thyroïdien susceptible de produire un taux détectable de Tg résiduelle (Taieb et al., 2006)

III.8.2. Description

III.8.2.1. Structure

La thyroglobuline est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (600 KDa) et de coefficient de sédimentation 19s. La thyroglobuline mature comporte deux sous unités identiques de 330 KDa, associées par des liaisons non covalentes uniquement. Ces derniers peuvent s'associer (tétramères (27s), hexamères (37s)) grâce à des liaisons covalentes (ponts désulfures et dityrosines) sous l'effet (Delmo et al., 1999). La thyroglobuline comporte 115 résidus de tyrosine, sites potentiels d'iodation, dont 4 sont des sites majeurs (tyrosyls 5, 1290, 2553, 2746) (Deshpande V et al., 1999) (Durm JT et al., 1999) le degré d'iodation de la thyroglobuline est variable et dépend de la teneur alimentaire en iode, il est de 0,2 à 1% chez les sujets sains (Xiao et al., 1996 ;Venkatesh et al., 1999).

III.8.2.2. Synthèse et gènes

La thyroglobuline est le précurseur des hormones thyroïdiennes, elle est exclusivement synthétisée dans les cellules folliculaires, où elle représente 75% des protéines totales. Le gène de la thyroglobuline est situé sur le chromosome 8 et un seul exemplaire de ce gène est présent par génome haploïde. Toute anomalie de la structure ou de l'expression du gène de la Tg pourra induire une diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes et des troubles d'hypothyroïdie, chez l'homme, au moins une trentaine de mutations rendent la Tg inactive (Rivolta et al., 2006).

III.8.2.3. Fonction cellulaire

La thyroglobuline contient de l'iode sur les résidus tyrosyls et joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hormonal thyroïdienne en permettant l'utilisation de l'iode avec un haut rendement pour la synthèse des molécules hormonales T₃ et T₄ (Legault ., 2008).

III.8.2.4. Temps de demi vie

La demi-vie de la thyroglobuline humaine calculée chez 11 patients thyroïdectomisés est de 65,2 ±4,3 heures (Hocevar M et al., 1997), pour ces auteurs, il faut attendre un minimum de 25 jours avant de voir de les concentrations sériques de thyroglobuline se normaliser (SOR., 2001).

III.8.2.5. Valeurs de référence

Etablies dans une population de sujets euthyroïdiens indemnes de tout pathologie thyroïdienne n'ayant pas d'anticorps antithyroïdiens, non fumeurs, elles sont de 3 à 40 µg/l. La thyroglobuline est plus élevée chez la femme enceinte. La palpation du cou n'entraîne pas d'augmentation de la thyroglobuline; en revanche la ponction à l'aiguille fine augmente les valeurs de thyroglobuline (Charrié et al., 2003).

III.8. 3. Principales causes d'élévation de la Tg

Il n'existe pas d'élévations non spécifiques de la thyroglobuline liées à d'autres pathologies que les pathologies thyroïdiennes, mais on rencontre des élévations de la thyroglobuline dans les hématoctèles et dans 20 à 50% des cas de maladie de Basedow, de thyroïdites aiguës ou subaiguës, de goitre simple ou de goitre nodulaire toxique (Bayer et al., 1991).

III.8.4. Rôle de la thyroglobuline aux différentes étapes de la maladie

III.8.4.1. Intérêt dans le dépistage et le diagnostic

Le dosage de la thyroglobuline ne peut servir à un dépistage dans la population générale, la thyroglobuline étant produite par le tissu thyroïdien normal et pouvant être augmentée en cas de pathologie thyroïdienne bénigne. Toutefois, une étude Islandaise à partir d'une banque de sérums prélevés jusqu'à 23 ans, avant le diagnostic de cancer thyroïdien différencié, a montré une élévation de la thyroglobuline supérieure à 30 µg/L¹ dans 44% des cancers diagnostiqués ultérieurement. La sensibilité du dosage de thyroglobuline était de 50% 15 ans avant le diagnostic, et la spécificité de 89% (Hrafnkelsson et al., 2000). Ce dosage ne fait pas partie des critères classiques du bilan initial des cancers thyroïdiens car la concentration préthérapeutique de thyroglobuline n'a pas de valeur pronostique indépendante (Tubiana et al., 1995). Le dosage de la thyroglobuline peut être cependant demandé en cas de cancer métastatique dont la tumeur primitive n'est pas connue. Donc, le dosage de la thyroglobuline ne doit pas être effectué pour le dépistage ou pour le diagnostic des cancer thyroïdiens différenciés (SOR., 2001).

III.8.4.2. Suivi des cancers après traitement initial

Une concentration élevée de thyroglobuline après traitement chirurgical et avant traitement complémentaire possède une valeur pronostique indépendante vis-à-vis du risque de récurrence (Grunwald et al., 1996) (Ruiz-Garcia et al., 1991). La sécrétion de thyroglobuline est principalement régulée par la TSH l'importance de cette sécrétion dépend de l'importance et de la durée de l'élévation de la TSH, de la masse de tissu thyroïdien, et de sa teneur en récepteurs de la TSH. La mise en évidence de récurrences du cancer nécessite une surveillance biologique à long terme à l'aide de dosage de thyroglobuline sous traitement freinateur de la TSH et sous stimulation temporaire par la TSH après arrêt du traitement par la thyroxine, en sachant que les concentrations de thyroglobuline doivent être interprétées en fonction des concentrations de TSH (Schlumberger et al., 1998).

III.8.5. Rôle du dosage des anticorps au cours du suivi de la maladie

La présence d'anticorps anti-thyroglobuline dans le sérum des patients porteurs de cancers thyroïdiens différenciés pourrait avoir une influence sur leur évolution. Avec un suivi moyen de 3,5 ans, Rubello a montré que si la concentration en anticorps anti-thyroglobuline devient indétectable après traitement chirurgical et traitement adjuvant par l'iode 131, cela signifie l'absence de résidus thyroïdien dans plus de la moitié des cas- inversement une concentration d'anticorps anti-thyroglobuline constante ou en augmentation signe la persistance de tumeur ou le développement de métastases dans 25% des cas environ (Rubello et al., 1992).

III.9. La calcitonine

III.9.1. Définition

La calcitonine est un excellent marqueur de cancer médullaire de la thyroïde. Elle est synthétisée par les cellules parafolliculaires C. Son intérêt est double: diagnostique, notamment pour le dépistage des formes familiales asymptomatiques par stimulation à la pentagastrine, et lors de la surveillance, en sachant que son taux peut rester pathologique un à deux ans après chirurgie curative (vannetzel ., 1987).

III.9.2. Description

La calcitonine est un peptide monocaténaire de 32 acides aminés, appartenant au système neuroendocrine et dont le gène est situé sur le bras court du chromosome 11. Le gène de la calcitonine (cal 1) est constitué de 6 exons et 5 introns (Bernard ., 1996).

III.9.3. Demi- vie de la calcitonine

La demi-vie de la calcitonine après thyroïdectomie a été mesurée dans une série de 7 patients porteurs de cancer médullaires de la thyroïde par une technique radio-immunologique avec anticorps polyclonaux. Seuls deux patients ont des prélèvements dans les premières 24 heures après thyroïdectomie totale, qui ont montré que la courbe de décroissance de la calcitonine peut comporter deux pentes de 3 à 30 heures, seule la seconde pente est observée chez certains patients. Pour les autres patients qui ont eu des dosages de calcitonine seulement 15 jours après thyroïdectomie, le retour à des concentrations indétectables de calcitonine variait entre 15 jours et un mois (Fugazzola et al ., 1994).

III.9.4. Valeurs de référence

Avec la technique IRAMA monoclonal recommandée par le Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC) et plus utilisée actuellement en Europe, les concentrations basales de tumeurs à calcitonine sérique dans une population normale sont inférieures à 10 ng. L⁻¹ (Wion-barbot et al., 1997). Les concentrations de calcitonine sont inférieures chez les femmes par rapport aux hommes, sauf pendant la grossesse et la lactation, et diminuent avec l'âge (Gulliana et al ., 1992).

III.9.5. élévation de la calcitonine en dehors du cancer médullaire de la thyroïde

Ces élévations sont en général modérées:

- prise d'alcool (en situation aiguë, influence d'hyperalcoolisme chronique inconnue).
- grossesse ou contraceptifs oraux.
- traitement par l'oméprazole.
- thyroïdites chroniques.
- pathologies bénignes: insuffisance rénale chronique et hémodialysés (Niccoli et al., 1995), hyperparathyroïdie, maladie osseuse de paget, pathologies hépatiques (ponder ., 1995).
- pathologies tumorales: phéochromocytome qui, s'il est associé au cancer médullaire de la thyroïde appartient aux néoplasies endocrines multiples de type II (NEM2), tumeurs carcinoïdes, tumeurs neuroendocrines digestives et pancréatiques (Baudin E et al ., 1999), cancers broncho-

pulmonaires à petites cellules. Une sécrétion excessive de calcitonine peut également s'observer dans le cancer du sein et de la prostate, et dans les myélomes (Ponder ., 1995).

III.9.6. Dépistage et diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde

Si le diagnostic de CMT est suspecté. Il sera confirmé par le dosage de la calcitonine basale. Dans la série du GETC portant sur 1167 patients porteurs d'un nodule thyroïdien, 3% avaient une calcitonine basale supérieurs à $10\mu\text{g. L}^{-1}$. Parmi ces dernier 41,1% se sont avérés porteurs de CMT (Niccoli et al ., 1997), ce qui correspond à une sensibilité du dosage de la calcitonine à l'état basal de 69,9% et une spécificité de 97,6% pour les 841 patients opérés (Niccoli et al., 1997). Les tumeurs infra-clinique peuvent également être décelées par un dosage de calcitonine (cohen et al ., 2000). Le test à la pentagastrine permet d'explorer les élévations limites ou modérées de la calcitonine basale chez les patients présentant un nodule thyroïdien (Hahm et al ., 2001). Le dépistage des CMT infra-cliniques familiaux fait appel au test de stimulation par la pentagastrine, mais il faut signaler l'existence de recouvrement entre les réponses observées après stimulation par la pentagastrine chez les sujet porteurs ou non de mutation du gène RET (March et al., 1996). Les deux examens sont donc nécessaires.

Selon scheuba (scheuba ., 1999), le test à la pentagastrine permet aussi de faire la différence entre CMT et hyperplasie des cellules C, considérée comme préneoplasie que dans les formes familiales. Les résultats du GETC contredisent cette affirmation: il existe un recouvrement des pics de calcitonine entre hyperplasie des cellules C et micro-carcinome médullaire (conete- devolx et al ., 1997).

III.9.7. Surveillance du cancer médullaire de la thyroïde

La surveillance biologique du CMT repose sur le dosage de l'ACE et de la calcitonine. La concentration basale de calcitonine peut s'élever parfois plusieurs années avant que la récurrence ne puisse être documentée par d'autres méthodes. Lorsque la calcitonine sérique reste indétectable, la surveillance biologique sera complétée par le test à la pentagastrine. Certains patients peuvent présenter des réponses anormales à la pentagastrine qui s'amplifient au cours de l'évolution de la maladie (Tisell et al ., 1996).

Il est recommandé qu'un dosage de calcitonine basale soit effectué 5 jours et 6 semaines après la chirurgie avec pour ce second prélèvement, un dosage d'ACE associé, si la calcitonine basale à 5 jours est normale, un test à la pentagastrine sera effectué à 6 semaines, L'absence de normalisation de la calcitonine témoigne d'un reliquat tumoral ou de métastases. Il y a une corrélation positive entre la calcitonine postopératoire et le nombre de ganglions envahis. Si la calcitonine reste indétectable lors de deux tests consécutifs à la pentagastrine, le patient a une très forte probabilité d'être guéri. Toutefois, des exceptions ont été décrites, justifiant chez ce type de patient d'effectuer la surveillance à long terme (Machens et al ., 2000).

III.10. Antigène Carbohydrate 50 (CA50)

L'antigène carbohydrate 50 (CA50) est un marqueur de la sphère digestive, en particulier du cancer du pancréas. En pratique, les résultats fournis par le dosage du CA19-9 et du CA50 sont largement superposables (Gauchez AS et al ., 2005). Le CA50 a été isolé après immunisation par des cellules d'adénocarcinome colorectal humain, en lignée continue (colo 205). L'anticorps monoclonal o-3 tenu (C-50) reconnaît deux structures carbohydratées différentes: sialosyl-Lewis x ganglioside et sialosyl-Lacto-N-tétra-osylcéramide. Le CA50 existe dans les membranes cellulaires lié à un ganglioside et à une glycoprotéine de masse relative élevée appelée can-Ag. La masse relative du CA50 est d'environ 200 kDa (Laboratoire pasteur ., 2007). Leur seuil de signification en immunoradiométrie est couramment de 23 Uarb/mol.

L'anticorps monoclonal CA50 réagit avec les hexa et les octasaccharides du ganglioside. La fraction hexasaccharidique est identique à celle qui est reconnue par l'anticorps 19-9 et correspond à l'antigène du groupe Lewis, tandis que la fraction octasaccharidique est propre au CA50. ainsi, les individus Lewis (a-b) incapable de synthétiser le CA19-9 peuvent exprimer le CA50. cette caractéristique représente environ 10% de la population. Il apparaît donc indispensable de contrôler un CA 19-9 normal par un dosage de CA50 devant une pathologie pancréatique ou colique. Mis à part cette particularité, les indications pancréatique ou calquées sur celles du CA 19-9. Son intérêt réside de exclusivement dans l'établissement du pronostic et dans le suivi thérapeutique des cancers pancréatiques et coliques (Laboratoire Pasteur ., 2007).

Des taux élevés peuvent s'observer au cours des pancréatites aiguës. Les hépatites aiguës ou chroniques, les cirrhoses, les cholestases, les pancréatites chroniques s'accompagnent également d'augmentation des taux de CA50. Des taux élevés de CA50 sérique sont observés dans les cancers colorectaux (64%), dans les cancers pancréatiques (71%) et dans les autres cancers du tractus gastro-intestinal (77%). Les taux les plus élevés ont été observés dans les cancers du pancréas (65000 u/ml) (Pasteur cerba ., 2007). Le CA50 possède également une sensibilité moyenne dans quelques cas particuliers comme les tumeurs de l'ovaire (60%), du sein (41%) et des poumons (44%).

En pratique, il semble légitime de demander un dosage de CA50 uniquement lorsque le CA19-9 n'a pas apporté les éléments diagnostiques attendus. les résultats des comparaisons étudiées entre CA50 et ACE ou AFE sont analogues à ceux observés entre CA19-9 et ACE ou AFP (Laboratoire Pasteur ., 2007).

III.11. L'antigène Carbohydre 72-4 (CA72-4)

III.11.1. Description

Le CA 72-4, aussi appelé tumor associated glycoprotein ou TAG-72, est défini par l'anticorps monoclonal B72-3, obtenu à partir d'une métastase hépatique de cancer du sein. Le CA72-4 est une glycoprotéine appartenant à la famille des mucines de masse relative élevée, supérieur à 10³ KDa (Laboratoire Pasteur ., 2007). Cet antigène est présent dans les adénocarcinomes du côlon, du rectum, de l'estomac, du pancréas, du sein, de l'ovaire et de l'endomètre (Gauchez A.S et al., 2005). Le carbohydre réagit également avec un anticorps monoclonal de CC 49 (pour le cancer du côlon), obtenu par immunisation avec des extraits purifiés de TAG-72. Ces deux anticorps monoclonaux B72-3 et CC49 permettent le dosage de l'antigène TAG-72 (Laboratoire Pasteur ., 2007).

III.11.2. L'intérêt clinique du CA72-4

Les indications les plus performantes du dosage sérique de CA72-4 sont essentiellement l'adénocarcinome de l'estomac. Dans les affections bénignes du tube digestif le CA72-4 est très rarement augmenté. Il est malgré tout, pas recommandé pour le diagnostic du cancer gastrique. En revanche, c'est un facteur pronostique pour le taux de survie en postopératoire. Il présente également un intérêt dans le suivi. Le CA72-4, en postopératoire, permet de dépister les récurrences quelques mois avant l'imagerie, surtout si elles sont hépatiques (Laboratoire Pasteur ., 2007).

Sa sensibilité dans le cancer du côlon, sa valeur pronostique sur la survie des patients opérés et sa valeur prédictive en cas de rechute sont comparables à celles de l'ACE (Gauchez et al., 2005).

Le CA 72-4 est un très bon marqueur de malignité dans les liquides de ponction un taux de CA 72-4 supérieur à 40 U/ml dans le liquide de kyste pancréatique permet d'affirmer qu'il s'agit d'un cystadénome mucineux (bénin ou malin) avec une spécificité de 99% et une sensibilité de 73%. Dans les cancers de l'ovaire, lorsque le CA125 n'est pas initialement élevé, comme c'est souvent le cas dans les cystadénocarcinomes mucineux, le CA72-4 peut être utilisé pour le pronostic: des taux initiaux au moment du diagnostic témoignent le plus souvent de tumeurs de moins bon

pronostic, plus faiblement différenciées. Il est utilisé aussi dans l'évaluation de la maladie résiduelle après chirurgie et utilisé aussi dans le suivie (Laboratoire Pasteur ., 2007).

III.12. L'Enolase Neuro-Spécifique NSE

L'énolase neurospécifique (NSE) est un marqueur utilisé dans le suivi thérapeutique de cancer, en particulier le cancer pulmonaire à petites cellules et le neuroblastome. Les résultats de nombreuses études effectuées sur des patients atteint de cancer de poumon confirment que la NSE est le meilleur marqueur pour le cancer à petites cellules, avec une sensibilité allant jusqu'à 87%. Comme d'autres marqueurs tumoraux, la NSE ne permet pas le dépistage précoce du cancer à petites cellules (Dorenn et al ., 1986). Les taux de la NSE sont néanmoins une aide précieuse dans le suivi du cancer à petites cellules pendant et après une chimiothérapie ou une radiothérapie (Akoun et al ., 1985). La détermination de l'NSE dans le sérum présente également un intérêt chimique pour l'évaluation du pronostic, le diagnostique et le suivi de la réponse au traitement du neuroblastome, ou des cancers pulmonaires les plus répondus chez les enfants (Odelstad et al ., 1982).

III.13. Les catécholamines urinaires (Cau)

Le dosage des catécholamines urinaires (noradrénaline, adrénaline, dopamine) et leurs catabolites, les métanéphrines (normétaline, métanéphrine, 3-métoscitryamine), et les acides réanylmandélique et homoréanillique (VMA et HVA), est actuellement réalisé par chromatographie liquide haute performance, ces dosages sont essentiels pour le diagnostic et le suivi de certaines tumeurs neuroendocrines (TNE) tel que les neuroblastomes (tumeur maligne de l'enfant) (Garnier ., 2009).

III.14. La Villine

La villine est une protéine de structure de 95 kDa, localisée dans les microvillosités intestinales. Elle joue un rôle essentiel dans l'élaboration et le maintien de la bordure en brosse de l'anthérocyte par son association aux microfilaments d'actine (Mooseker ., 1985). La villine est exprimé dans un nombre restreint d'épithélium chez l'adulte et il y a maintien de cette expression tissulaire lors du processus néoplasique (Moll et al ; 1987). Cette protéine a donc été retrouvée dans toutes les tumeurs qui dérivent des épithéliums ou elle est exprimée normalement, et ceci, quel que soit l'état de différenciation de la tumeur. Elle a donc été détectée dans certains adénocarcinomes colo-rectaux, dans les adénocarcinomes du pancréas et dans ceux qui dérivent du tubule proximal rénal. Les dosages simultanés de la villine et de l'ACE semble été recommandés dans le dépistage et le suivi post-opératoire des cancers colorectaux (Dudonet et al., 1991).

III.15. La Mucin-Like Carcinoma associated antigen (MCA)

Le MCA (Mucin-Like Carcinoma associated antigen) est une glycoprotéine de masse relative de 350KDa de type mucinoïde, utilisée comme antigène tumorale associé au cancer du sein. Son dosage s'effectue par l'anticorps monoclonale : MCA-b-12, et leur valeur seuil est fixée à 13 Kμ.l¹ (Riedinger et al ., 2002).

III.16. Le cyfa 21-1

Le cyfra 21-1 se révèle le meilleur marqueur pour la détection des carcinomes épidermoïdes bronchiques avec une sensibilité de 58% et une spécificité de 98% (Hoefliger et al ., 1994).

III.17. La phosphatase acide prostatique (PAP)

Les phosphatases acide prostatique PAP est une glycoprotéine dosée par les méthodes radio immunologiques. Leur valeur normale ($<3\mu\text{g/l}$) ne varie pas avec l'âge. La sensibilité de la PAP dans détection des cancers de la prostate est faible (40%) mais sa spécificité est élevée (80%). La PAP n'a pas sa place dans le dépistage de cancer de prostate et 20% des patients avec un cancer non métastatique ont un taux élevée en PAP. Une augmentation de la concentration de PAP indique invariablement une maladie généralisée et évolue avec la maladie jusqu'à 85,4% des cas de surveillance du cancer. Une élévation de la PAP a une bonne valeur prédictive de métastases osseuses, mais elle n'augmente que chez la moitié des patients développant ces métastases (Dalifard et al., 2003).

III.18. La protéine S-100B

La protéine S-100B est une protéine synthétisée physiologiquement par les cellules astrogliales et les cellules de la gaine de Schwann, appartenant à la grande famille des protéines S-100 de fixation du calcium intracytosolique (Beaudeau et al., 2002). C'est un nouveau marqueur biologique intéressant pour le diagnostic et/ou le pronostic de deux types de pathologies très distinctes : le mélanome malin, au cours duquel le suivi de la protéine S-100B est un outil de suivi de l'évolution de la pathologie, et les états de souffrance cérébrale aigue, dont les taux sériques de la protéine S-100B sont liés à la gravité de l'atteinte lésionnelle. Le dosage systémique de la protéine S-100B vient donc aujourd'hui compléter les examens histologiques et d'imagerie de diagnostic et de suivi de ces pathologies (Beaudeau et al., 2005).

III.19. L'antigène tissulaire polypeptidique (TPA)

L'antigène tissulaire polypeptidique TPA a été isolé à partir de différents types de cancer humains. Il est constitué d'un ensemble hétérogène de molécule de 25 à 45KDa. Il s'apparente aux protéine du cytosquelette (cytokératine 8, 18, 19). Il est surtout produit aux cours des phases S et G2 du cycle cellulaire. Dans le domaine de l'oncologie, le TPA est utilisé comme un marqueur ubiquitaire non spécifique de tissu, dont l'intérêt réside dans sa corrélation au degré de prolifération tumorale. Actuellement il est parfois utilisé en association avec le CA 15-3 comme aide au diagnostic et à la surveillance des métastases dans le cancer du sein (Riedinger et al., 2002).

III.20. L'Antigène Squamous Cell Carcinoma (SCC)

L'antigène associé au carcinome de l'épithélium pavimenteux (antigène SSC pour squamous cell carcinoma) est une glycoprotéine de 48KDa environ, décrite par Kato dès 1977 à partir d'un carcinome du col de l'utérus. Le SCC a depuis été mis en évidence dans des tumeurs épithéliales bénignes et des tissus épithéliaux normaux. Corrélativement, des augmentations non spécifiques des taux circulants de SCC ont été décrites, notamment dans 11 à 13% des pathologies branchopulmonaires bénignes : tuberculose, bronchite chronique, emphysème. Les taux y sont habituellement peu élevés. Les taux de SCC sont, contrairement à ceux de l'ACE, indépendants de l'imprégnation tabagique du sujet. Par ailleurs ; l'insuffisance rénale est la pathologie non cancéreuse la plus fréquemment associée à un taux élevé de SCC suggérant un catabolisme rénale de cette antigène et impliquant une évaluation complète de la fonction rénale devant toute élévation du SCC (Micke et al., 2000).

III.21. Lactate déshydrogénase (LDH)

Lactate déshydrogénase ou LD anciennement dénommée LDH, est une enzyme dite de transfert d'hydrogène que l'on retrouve dans le cytoplasme de presque toutes les cellules de l'organisme. Son rôle est de catalyser, avec le NAD^+ comme coenzyme, l'oxydation du l-lactate en pyruvate. La concentration de la LD totale varie d'un tissu à l'autre, mais les concentrations les

plus élevées se retrouvent dans le foie, le cœur, les muscles squelettiques, les reins et les globules rouges. Les tissus contiennent environ 500 fois plus de LD que le niveau mesuré normalement dans le sérum. Tout dommage tissulaire va donc entraîner une augmentation de LD sérique d'où son rôle de marqueur de tumeur non spécifique (Desjarlais ., 2005).

CONCLUSION

CONCLUSION

Cette recherche bibliographique nous a conduit à constater que la quantité des marqueurs tumoraux, substances produites principalement par les cellules cancéreuses et que l'on retrouve dans le sang, reflète souvent le nombre de cellules cancéreuses présentes dans la tumeur ou le nombre de cellules cancéreuses qui se sont disséminées à distance de la tumeur pour former des métastases.

Dans cette étude il paraît que la plupart des marqueurs tumoraux sont surtout utiles pour la surveillance des patients avec un cancer au cours du traitement et après celui-ci. Au cours du traitement, le dosage des marqueurs est un des éléments qui va permettre au médecin de suivre la réponse à un traitement et d'ajuster celui-ci au cas de chaque malade. Au début du traitement, le dosage d'un ou de plusieurs marqueurs va aider le médecin à établir ou à préciser son diagnostic. Il interprétera le résultat des dosages de marqueurs biologiques en fonction de son examen clinique et des résultats d'autres examens biologiques ou radiologiques tels que la radiographie, le scanner, la résonance magnétique nucléaire. Au cours du traitement, l'évolution du taux des marqueurs va permettre au médecin de mieux adapter son traitement. A l'arrêt du traitement, le dosage des marqueurs va permettre de vérifier que la maladie est contrôlée, stabilisée ou éradiquée.

Lorsque l'origine d'un cancer n'est pas déterminée, ce qui n'est pas rare, le dosage de plusieurs marqueurs tumoraux peut effectivement aider le médecin à déterminer l'origine du cancer. Les résultats de ces dosages seront alors interprétés en fonction de l'examen clinique et des résultats de l'imagerie médicale. Le dosage des marqueurs peut aider, au diagnostic et au dépistage de patients à risque. Le plus souvent les marqueurs tumoraux sont importants pour le contrôle de l'efficacité d'un traitement et la détection précoce des métastases ou des récidives.

Mais, cette étude montre également que le taux d'un marqueur peut fluctuer indépendamment de l'évolution d'un cancer. En dehors des fluctuations causées par un changement de laboratoire, de nombreuses pathologies non cancéreuses, et notamment une infection ou une inflammation, peuvent modifier le taux d'un marqueur indépendamment de l'évolution de la maladie cancéreuse. Ceci souligne à nouveau que le résultat d'un dosage de marqueur doit être interprété par un médecin. Celui-ci l'interprète en fonction de l'examen clinique et d'autres résultats d'examens biologiques ou radiologiques.

Actuellement, l'attention des laboratoires de recherche dans le domaine des marqueurs est susceptible de prédire la capacité d'un cancer à métastaser. La seconde est la caractérisation de marqueurs capables de prédire la réponse à un traitement. ces derniers souvent appelés biomarqueurs, sont recherchés pour sélectionner des molécules en phase préclinique ou en phase précoce d'évaluation clinique et pour sélectionner les malades susceptibles de bénéficier de nouveau traitement.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Abrahamsson PA., Lilja H.** Free and complexed forms of prostate specific antigen in serum. *Endocrinology and Metabolism. In-Service Training and Continuing Education (AACC) 1994;* 12/4: 99-116.
- Afssaps** ,rapport du contrôle démarche des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage du MUC-1 /cal3-9-5-3. 2007.
- Akoun GM., Scarna HM., Milleron BJ., Bénichou MP., Herman DP.** Serum neuron specific enolase. A marker for disease extent and response to therapy for small-cell lung cancer. *Chest.* 1985;87:39-43.
- Allali S., Andiva S.** Hormone chorionique gonadotrope en 1998. *Feuille Biol . 1998 ;* 39(222) :53-58.
- Alvarez JA., Marin J., Jover JM., Fernandez R., Fradejas J., Moreno M.** Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 50, and carbohydrate antigen 19- 9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38(5):535-542.
- American Society of Clinical Oncology.** Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol 1996;* 14: 284
- Antoine E., Kayitalire L., Spielmann M.** CA 15-3 et cancers du sein. *Rev Méd Interne 1 994;* 15: 650-62.
- Bador R., Beaudonnet A et al** .Chaiier de formation biologique médicale N° :02.Immunoanalyse marqueurs tumoraux.1995.
- Ballesta AM., Molina R., Filella X., Jo J., Gimenez N.** Carcinoembryonic antigen in staging and follow-up of patients with solid tumors. *Tumour Biol.* 1995; 16(1):32-41.
- Banfi G., Parma P., Pontillo M.** Stability of tumor markers CA 19.9, CA 125, and CA 15.3 in serum obtained from plain tubes and tubes containing thixotropic gel separator. *Clin Chem.* 1997; 43(12): 2430-1.
- Bascoto LM., Stuart MC.** Incidence and specificity of interference in two-site immunoassays. *Clin Chem.*1986; 32(8): p 1491-1495.
- Bassetto MA., Franceschi T., Lenotti M., Parise G., Pancheri F., Sabioni R., Zaninelli M., Cetto GL.** AFP and hCG in germ cell tumors. *Int J Biol Markers.* 1994; 9(1): 29-32.
- Basuyau J., Chourin S ., Chevrier A ., Loeb A. , Gray C .** Ann Biol Clin. Utilisation en routine du CA 15.3 dans la surveillance des patients traitées pour un cancer du sein invasif ,vol.66,n°4,juillet-aout 2008.
- Basuyau JP.** Les marqueurs tumoraux : des outils précieux souvent mal évalués. Interview : *Biologie et santé.* Mai 2007 ;(29) :1-6.
- Basuyau JP., Daver A., Florias JL., Pecking A., Pichon MF.** Quel avenir pour les dosages des marqueurs tumoraux sériques? *Immuno Anal Biol Spéc.* 2002 ; 17 : 218-227.

Basuyau JP., Leroy M., Burnelle P. Determination of tumor markers in serum. Pitfalls and good practice. Clin Chem Lab Med. 2001;39(12): 1227-33.

Basyau J., Bidart JM et al. standards, options et recommandations : marqueurs tumoraux sériques du sein. Federation nationale des centres de lutte contre le cancers. 2000

Baudin E., Bidart JM., Rougier P., Lazar V., Ruffie P., Ropers J et al. Screening for multiple endocrineneoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(1):69-75.

Bayer MF. Effective laboratory evaluation of thyroid status. Med Clin North Am. 1991; 75(1):1-26.

Beauchemin N., Draber P., Dveksler G., Gold P., Gray-Owen S., Grunert F et al. Redefined nomenclature formembers of the carcinoembryonic antigen family. Exp Cell Res 1999; 252(2):243-249.

Beaudeau JL., Soler C., Foglietti MJ . Physiopathologie de la protéine S-100 β : intérêt de son dosage en biologie cliniquePathophysiological aspects of S-100 β protein. Immunoanalyse & Biologie Spécialisée Volume 17, Issue 5, October 2002, Pages 280-286.

Beaudeau JL. La protéine S-100B . Biomarqueur des lésions cérébrales aiguës et du mélanome malin. Journal d'information biomédicale ; 2005(73) :16-17.

Beaudonnet A., Cohen R., Revenant MC., Mailliavin A.CA 15-3 : revue générale des méthodes de dosage et des indications.Immunoanal Biol Spec 1996; 11: 311-318.

Bellet D ., Pecking A. Laboratoire d'Oncobiologie,Service de Médecine Nucléaire du Centre René Huguenin.Que faut-il savoir sur les marqueurs tumoraux ?

Bellet D ., Bedenne L ., et al .marqueurs sériques dans le cancer du sein. Recommandation de pratique clinique 2001.

Bellet D., Pecking A.Marqueurs tumoraux : utilisation clinique en 2008 et avancées récentes.

Bedenne L et al. Marqueurs sériques dans les cancers colorectaux 1997. Recommandation de pratique clinique SNVGE. 2001.

Bernard-Poenaru O., Graulet AM., Guéris J. La calcitonine humaine. Immunoanal BiolSpec 1996; 11:306-10.

Bidart JM., Thuillier F., Augereau C., Chalas J., Daver A., Jacob N., Labrousse F., Voitot H. kinetics of serum tumor marker concentration and usefulness in clinical monitoring. Clin Chem. 1999; 45(10): 1695-707.

Bidart JM. Fiche immunoanalytique : L'hormone chorionique gonadotrope (HCG) et ses formes moléculaires. Immuno Anal Biol Spéc. 1995 ; 10 : 341-346.

Bonini P., Plebani M., Ceriotti F., Rubboli F. Errors in laboratory. Clin Chem. 2002 ;48(5) :691-8.

Botti C., Bogni A., Seregini E., Vicario G., Buzzoni R., Carnaghi C et al.

Reliability of immunoradiometric assays for sex hormone binding globulin, androstenedione, 17-beta estradiol and tumor markers CEA and CA15.3 to assess the biological response of megestrol acetate treatment in patients with advanced breast cancer. *Int J Oncol* 1994; 5: 881-8.

Brawer MK et al. screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147:841.

Bremer K., Micus S., Bremer G., Eberhard A. Comparison of the clinical relevance of CEA, CA 15-3 and MCA in breast cancer. *Onkologie* 1996; 19: 170-4.

Brisken C., Kaur S., Chavarria TE., Binart N., Sutherland RL., Weinberg RA., Kelly PA., Ormandy CJ. Prolactin controls mammary gland development via direct and indirect mechanisms. *Dev Biol* 1999; 210:96106.

Buamah PK., James OF., Skillen AW., Harris AL. The value of tumour marker kinetics in the management of patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 1988;37(3): 161-164.

Cabarrot E., Lagrange JL., Zucker JM. Marqueurs tumoraux :cancerologie générale .masson,paris 2002 :58-60..

Cappelli GE. Mathematical model application to the kinetic study of tumor markers. *Int J Biol Markers* 1994; 9(1): 8-14.

Carl J., Brunsgaard N., Kjaer M., Norgaard-Pedersen B. Estimated treatment responses in metastatic colorectal carcinoma based on longitudinal carcinoembryonic antigen series. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53(8):829-823

Carpelan-Holmstrom MA., Haglund CH., Roberts PJ. Differences in serum tumor markers,between colon and rectal cancer. Comparison of CA 242 and carcinoembryonic antigen. *Dis Colon Rectum* .1996; 39(7):799-805.

Chan DW., Sokoll LJ. Prostate-specific antigen: Update 1997. *JIFCC* 1997; 9: 120-5.

Chang CY., Huang SP., Chiu HM., Lee YC., Chen MF., Lin JT. Low efficacy of serum levels of CA 19-9 in prediction of malignant diseases in asymptomatic population in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2006; 53

Charrié A. Le point actuel sur la thyroglobuline. *Médecine nucléaire- Imagerie fonctionnelle et métabolique*.2003 ;(27)4 : 177-182.

Chiang JM, Wang JY. The value of CEA in the management of colorectal cancer. *J Surg Assoc ROC* 1994; 27: 2513-21.

Cohen R., Campos JM., Salaun C., Heshmati HM., Kraimps JL., Proye C et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Grouped'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2).

Cole LA., Kardana A. discordant results in human chorionic gonadotropin assays. *Clin Chem* 1992; 38(2): 263-70.

- Cole LA., Kardana A., Birken S.** The isomers, subunits and fragments of HCG. In: Structure-function relationship of gonadotrophins. Raven Press, New-York. 1989: 59-80.
- Colomer R, Ruibal A, Genolla J, Rubio D, Del Campo JM, Bodi R, Salvador L.** Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 123-33.
- Colomer R., Ruibal A., Salvador L.** Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with the extent of metastatic disease. *Cancer* 1989; 64: 1674-81
- Conte-Devolx B., Schuffenecker I., Niccoli P., Maes B., Boneu A., Barbot N et al.** Multiple endocrine neoplasia type 2: management of patients and subjects at risk. French Study Group on Calcitonin-Secreting Tumors (GETC). *Horm Res* 1997; 47(4-6):221-6.
- Coulange C.** Service d'urologie et de chirurgie de transplantation Rénale. Hôpital salvator. Du bon usage du PSA recommandation de l'association française d'Urologie. 2006 ; 5(1) : 19-21.
- Daffy MJ., McGong P., McSweeney J.** Guidelines for the use of tumors markers. Second edition. 2000.
- Dalifard I.** phosphatase acide prostatique . EMC biologie clinique 2003.
- Daver A., Dalifard I.** Les marqueurs biologiques des cancers du sein. Le médecin biopathologiste, 1994, 32, 9-12.
- Del Villano BC., Brennan S., Brock P., Bucher C., Liu V., McClure M et al.** Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem.* 1983; 29(3):549-52.
- Denis I., Beaudonnet A., Pichot J., Roubille M., Gelinean MC.** Mise au point d'une méthode de dosage de l'alpha phétoprotéine fucosylé et evaluation dans le diagnostic biologique du carcinoma hépato-cellulaire sur cirrhose. *Ann Bio* 2000 ;58(1) :85-90.
- Desgrandchamps F., Teilla C P.** Antigène spécifique de prostate : un marqueur idéal du cancer de prostate ? *Feuillets Biol.* 1993 ; 34/191 : 67-71.
- Desjarlais F.** CA 19.9. Fiche clinique. Chronique. *Ann Biol Clin Qué.* 2007; 44(2): 38-42.
- Desjarlais F,** lactate déshydrogénase (LDH). Fiches cliniques Chronique. *Ann Biol Clin Que* 2005;42(3):48-50.
- Deugnier YM., Rabot AF., Guyader D., Moirand R., Turlin B., Boucher E et al.** Serum increase and liver overexpression of carbohydrate 19.9 antigen in patients with genetic haemochromatosis. *Gut.* 1994; 35(8):1107-1111.
- Devine PL., Duroux MA., Quin RJ., McGuckin MA., Joy GJ., Ward BG., Pollard CW.** CA15-3, CASA, MSA, and TPS as diagnostic serum markers in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 34: 245-251.

- Diez M., Cerdan FJ., Pollan M., Maestro ML., Ortega MD., Martinez S et al.** Prognostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Research*. 1994; 14(6B):2819-2825.
- Dnistrian AM., Schwartz MK., Greenberg EJ., Smith CA., Schwartz DC.** Évaluation of CA M26, CA M29, CA 15-3 and CEA as circulating tumor markers in breast cancer patients. *Tumour Biol* 1991; 12: 82-90.
- Dorreen MS.** Role of biological markers and probes in lung carcinomas. *Clin Respir Physiol*. 1986;22:137-146.
- Dubois JB., Grenier J., Pujol H.** Les marqueurs tumoraux sériques. De la théorie à la pratique. Montpellier: Edition Espaces. 1996.
- Dudouet B., Aznar C., Boisson M., Mousson L., Mazf JC., Louvard D., Garrigue G.** La villine : une protéine du cytosquelette de l'entérocyte dans le diagnostic et le suivi post-opératoire des cancers colorectaux Comparaison avec l'antigène carcinoembryonnaire 1991 ; 21(1) :51-55.
- Dufy MJ., O'Sullivan F., McDonnell TJ., Fitzgerald MX.** Increased concentrations of the antigen CA 19-9 in serum of cystic fibrosis patients. *Clin Chem*. 1985; 31:1245-6.
- Durand DV.** Marqueurs tumoraux et dépistage des cancers : les raisons d'un échec. *Rev Prescrire*. 1990; 10:156-61
- Eche N., Pichon MF., Basuyau JP., Riedinger JM.** Biologiste infos. n° spécial consacré aux marqueurs tumoraux . 2006 ; 20 : 29-42
- Eche N., Pichon MF., Quillien V., Gory-Delabaere G., Riedinger GM., Basuyau JP., Daver A., Buecher B., Conroy T., Dieu L., Bidart JM., Deneux L.** Standards, options and recommendation for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2001;88(12): 1177-206.
- Erpicum L., Deleval J., Gielen J., Bourdon C.** société scientifique de médecine générale S.S.M.G. Recommandation de bonne pratique l'antigène prostatique spécifique (PSA). 2000
- Filella X., Molina R., Grau JJ., Pique JM., Garcia-Valdecasas JC., Astudillo E et al.** Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Annals of Surgery*. 1992; 216(1):55-59.
- Filella X., Molina R., Pique JM., Grau JJ., Garcia-Valdecasas JC., Biete A et al.** CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Research* .1994; 14(2B):705-8.
- FLECHET B.** Les marqueurs tumoraux dans les cancers digestifs. *Rev. Fr. Lab*. 1993 ; 21/257 : 69-75.
- Flechon A., Biron P., Droz J.P.** Cancer du testicule. *Concours Méd*. 1999; 121(17): 1302-1310.
- Fletcher RH.** Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* .1986; 104(1):66-73.
- Frebourg T., Bercoff E., Manchon N., Senant J., Basuyau JP., Breton P et al.** The evaluation of CA 19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. A prospective study of 866 patients. *Cancer* 1988; 62(11):2287-2290.

- Fugazzola L., Pinchera A., Luchetti F., Iaconi P., Miccoli P., Romei C et al.** Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers* 1994; 9(1):21-4.
- Fujino N., Haga Y., Sakamoto K.** Clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 15-3 antigen associated with human mammary carcinomas : comparison with carcinoembryonic antigen. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16: 335-46.
- Gangopadhyay A., Lazure DA., Kelly TM., Thomas P.** Purification and analysis of an 80-kDa carcinoembryonic antigen-binding protein from Kupffer cells. *Arch Biochem Biophys* 1996; 328(1):151-7.
- Ganne-Carrie N., Mohand D., N'Kontchou G., Grando-lemaire V., Trinchet JC.** Synopsis : diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26(1):73-7.
- Garnier J P.** Interprétation des catécolamines urinaires. *RFL revue francophone des laboratoires* 2009, 39(411) :57-61.
- Gaucher AS., Brand FX.** Place de la biologie dans la prise en charge du cancer colo-rectal (CCR). *Médecine Nucléaire- Imagerie fonctionnelle et métabolique*. 2005; 29(2) :79-84.
- Giai M., Roagna R., Ponzzone R., Biglia N., Sgro L., Perona M., Sismondi P.** TPS and CA 15.3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients. *Anticancer Res* 1996; 16: 875-81.
- Gion M., Mione R., Barioli P., Dittadi R.** Dynamic use of tumor markers, rational-clinical applications and pitfalls. *Anticancer Res*. 1996; 16(4B): 2297-84.
- Gold P., Freedman SO.** Demonstration of tumor-specific antigens in human colon carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 122:467-81
- Goslin R., O'Brien MJ., Steele G., Mayer R., Wilson R., Corson JM et al.** Correlation of Plasma CEA and CEA tissue staining in poorly differentiated colorectal cancer. *Am J Med* 1981; 71(2):246-53.
- Grassi J.** Interferences dues aux anticorps anti immunoglobulines, un poison pour tous les dosages immunologiques. I. origine des anticorps anti immunoglobulines et mécanisme des interférences. *Immunoanal. Diol. Spec.* 1994; 9 : p 60-67.
- Griffiths J.C.** The laboratory diagnosis of prostatic adenocarcinoma, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 19 (1983) 187-204.
- Grunwald F., Menzel C., Fimmers R., Zamora PO., Biersack HJ.** Prognostic value of thyroglobulin after thyroidectomy before ablative radioiodine therapy in thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1996; 37(12):1962-4.
- Guadagni F., Roselli M., Cosimelli M., Mannella E., Tedesco M., Cavaliere F et al.** TAG-72 (CA 72-4 assay) as a complementary serum tumor antigen to carcinoembryonic antigen in monitoring patients with colorectal cancer. 1993; 72(7):2098-2106.

- Guliana JM., Calmettes C.** Calcitonine et peptides apparentés. *Encycl Med Chir (Paris), Endocrinologie-Nutrition* 1992;100002 C 10.
- Gupta MK., Arciaga R., Bocci L., Tubbs R., Bukowski R., Deodhar SD.** Measurement of a monoclonal-antibodydefined antigen (CA19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer*. 1985; 56(2):277-83.
- Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ et al.** Routine measurement of serum calcitonin useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11(1):73-80.
- Hammarstrom S :** The carcinoembryonic antigen (CEA) family : structure, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin. Cancer Biol* 1999; 9(2):67-81
- Hayes D F, Zurawki V R, Kufe D W.** Comparison of circulating CA 15-3 and CEA levels in patients with breast cancer . *J Clin Oncol*, 1986, 4, 1542-1550.
- Hoefliger M., Morant R., Riesen W., Baumgartner G., Engler H.** Cyfra 21-1 : initial experiences in bronchus carcinoma an other tumors. *Schweiz Med Wochenschr* 1994 ; 124 : 1966-1970.
- Hoffmann J., Munz A., Krimmel M., Alfter G.** Intraoperative and postoperative kinetics of serum tumor markers in patients with oral carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Dec; 56(12): 1390-1393.
- Hohenberger P., Schlag PM., Gerneth T., Herfarth C.** Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 135-43.
- Horwich A., Peckham MJ.** Transient tumor marker elevation following chemotherapy for germ cell tumors of the testis. *Cancer Treat Rep*. 1986 Nov; 70(11): 1329-1331.
- Houghton DJ., Newnham JP., Lo K., Rice A., Chard T.** Circadian variation of circulating levels of 4 placental proteins. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1982; 89(10): 831-835.
- Hrafinkelsson J., Tulinius H, Kjeld M, Sigvaldason H, Jonasson JG.** Serum thyroglobulin as a risk factor for thyroid carcinoma. *Acta Oncol*. 2000; 39(8):973-7.
- Iemura K., Moriya Y.** A comparative analysis of the serum levels of NCC-ST-439, CEA and CA19-9 in patients with colorectal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 1993; 19(5):439-442.
- Iishi H., Yamamura H., Tatsuta M., Okuda S., Kitamura T.** Value of ultrasonographic examination combined with measurement of serum tumor markers in the diagnosis of pancreatic cancer of less than 3 cm in diameter. *Cancer*. 1986; 57: 1947-51.
- Ilinca R.** l'hormone chorionique gonadotrophique et l'alpha-foetoprotéine : leur corrélation avec la pré-éclampsie. these Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour l'obtention du grade de Docteur en médecine 2007.

- Johnson JP.** Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family and their role in malignant transformation and progression to metastatic disease. [Review] [50 refs]. *Cancer & Metastasis Reviews* 1991; 10(1):11-22.
- Kallioniemi O P., Oksa H., Aaran R K., Hietanen T., Lehtinen M., Kammerer R., von Kleist S.** CEA expression of colorectal adenocarcinomas is correlated with their resistance against LAK-cell lysis. *International Journal of Cancer* 1994; 57(3):341-7.
- Kamel A.** Gonadotrophines chorioniques humaines HCG. Point de vue d'un pharmacien d'officine. Mars 2006.
- Kawa S., Tokoo M., Hasebe O., Hayashi K., Imai H., Oguchi H et al.** Comparative study of CA242 and CA19-9 for the diagnosis of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1994; 70(3):481-6.
- Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ.** Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol* 1996; 156: 428-31.
- Kim JC., Chung HW., Park KC.** Serum carcinoembryonic antigen and DNA ploidy pattern in 215 colorectal carcinoma patients. *As J Surg* 1995; 18: 310-6.
- Kohorn EI.** The trophoblastic Tower of Babel: classification systems for metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.*, 1995, 56: 280-288.
- Kouri M., Pyrhonen S., Kuusela P.** Elevated CA 19-9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 1992; 49: 78-85.
- Kuusela P, Jalanko H, Roberts P, Sipponen P, Mecklin JP, Pitkanen R et al.** Comparison of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer* 1984; 49(2):135-9.
- Kuusela P., Jalanko H., Roberts P., Sipponen P., Mecklin JP., Pitkanen R et al.** Comparison of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer*. 1984; 49(2):135-9.
- Labauve JP.** Pharmacocinétique. Principes fondamentaux. Edition Masson 1984.
- Laboratoire Pasteur CERBA .** Guide des analyses spécialisées Par Publié par Elsevier Masson, 2007.
- Ladenson PW.** Strategies for thyrotropin use to monitor patients with treated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1999; 9(5):429-33.
- Laforest M.D., Nonnenmacher L., Toubert M.E., Ancrì D.** Comment les trousse de dosage du PSA reconnaissent-elles ses formes libre et liée ? *Immunoanal. Biol. Spéc.* 1995; 10 : 102-107.
- Legault Y.** Thyroglobuline. Fiches cliniques . *Ann Biol Clin Qué .* 2008 ;45(1) : 45-48.

Lelle RJ, Henkel E, Leinemann D, Goeschen K. Measurement of CEA, TPA, Neopterin, CA125, CA153 and CA199 in sera of pregnant women, umbilical cord blood and amniotic fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 137-42.

Létourneau S., Beauchemin N. Rôles des antigènes carcino-embryonnaires dans la cancérisation et la progression tumorale. *m/s* 1997; 13:483-91.

Lindmark G., Bergstrom R., Pahlman L., Glimelius B. The association of preoperative serum tumour markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 1995; 71(5):1090-1094.

Machens A., Gimm O., Ukkat J., Hinze R., Schneyer U., Dralle H. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000; 88(8):1909-1915.

Magnani JL., Steplewski Z., Koprowski H., Ginsburg V. Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. *Cancer Res*. 1983; 43(11):5489-92.

Marsh DJ, McDowall D, Hyland VJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL et al. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families [see comments]. *Clin Endocrinol* 1996; 44(2):213-20.

Martoni A., Zamagni C., Bellanova B., Zanichelli L., Vecchi F., Cacciari N., et al. CEA, MCA, CA 15.3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1615-21.

Massejeff R., Ferrua B. les erreurs par défaut en grand excès d'antigène : phénomène de prozone et « hook effect ». *Immunanal. Biol. Spéc.* 1987; 6: 26-23.

McCall JL., Black RB., Rich CA., Harvey JR., Baker RA., Watts JM., Toouli J. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 875-81.

Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978; 8(4): 283-98.

Micke O., Prott F.J., Schafer U., Tangerding S., Potter R., Willich N., Modigliani E., Cohen R., Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(3):265-73.

Minn A.J., Kang Y., Serganova I., Gupta G.P., Giri D.D., Doubrovin M., Ponomarev V., Gerald W.L., Blasberg R., Massague J. Distinct organ specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors, *J. Clin. Invest.* 115 (2005) 44-55.

Moertel CG, Fleming TR., MacDonald JS., Haller DG., Laurie JA., Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA*. 1993; 270: 943-7.

Molina R., Zanon G., Filella X., Moreno F., Jo J., Daniels M., et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 41-8.

- Moll R., Robine S., Dudoet B., Louvard D.** Villin, a cytoskeletal protein and an early differentiation marker that is expressed in a limited array of human adenocarcinomas. *Virchow Arch*, 1987, 54, 155-169.
- Mooseker M.S.** Organisation, chemistry and assembly of the cytoskeletal apparatus of the intestinal brush border. *Ann. Rev. Cell Biol.*, 1985, 1, 209-41.
- Morales-Gutierrez C., Vegh I., Colina F., Gomez-Camara A., Ignacio LJ., Ballesteros D et al.** Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer*.
- Mottet N., Avances C., Bastide C.** Tumeurs du testicule. *Prog Urol.*, 2004, 14(4 Suppl 1), 891-901.
- Nam RK, Klotz LH, Jewett MAS, Danjoux C, Trachtenberg J.** Prostate specific antigen velocity as a measure of the natural history of the prostate cancer: defining a "rapid user" subset. *Br J Urol* 1998; 81: 100-4.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : CEA (carcinoembryonic antigen) : its role as a marker in the management of cancer.** *N C Med J*. 1981; 42: 660-4.
- Niccoli P., Brunet P., Roubicek C. , Roux F., Baudin E., Lejeune PJ et al.** Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 1995; 132(1):75-81.
- Niccoli P., Wion-Barbot N, Caron P., Henry JF., de Micco C, Saint Andre JP et al.** Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group [see comments]. *J Clin Endocrinol Meta* 1997; 82(2):338-41.
- Noda M., Kusunoki M., Yanagi H., Yamamura T., Utsunomiya J.** Serum carcinoembryonic antigen (CEA) correlates with the survival time during 5-FU hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable colorectal hepatic metastases. *Intern J Oncol*. 1996; 9: 741-6.
- Nollau P., Prall F., Helmchen U., Wagener C, Neumaier M.** Dysregulation of carcinoembryonic antigen group members CGM2, CD66a (biliary glycoprotein), and nonspecific cross-reacting antigen in colorectal carcinomas. Comparative analysis by northern blot and in situ hybridization. *American Journal of Pathology*. 1997; 151(2):521-30.
- Nustad K., Bast RC Jr., Brien TJ., Nilsson O., Seguin P., Suresh MR., Saga T., Nozawa S., Borner OP., de Bruijn HW., Nap M., Vitali A., Gadnell M., Clarck J., Shigemasa K., Karlsson B., Kreutz FT., Jette D., Sakahara H., Endo K., Paus E., Warren D., Hammarstrom S., Kenemans P., Hilgers J.** specificity and affinity of 26 monoclonal antibodies against the CA 125 antigen: first report from the ISOBM TD-1 workshop. *International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. Tumor Biol*. 1996; 17(4): 196-219.
- O'connor JF., Birken S., Lustbader JW., Krichevsky A., Chen Y., Canfield RE.** Recent advances in the chemistry and immunochemistry of human chorionic gonadotropin: impact on clinical measurements. *Endocr Rev*. 1994; 5: 650-83.

- Odelstad L., Pahlman S., Laeckgren G., Larsson E., Grotte G., Nilsson K.** Neuron specific enolase: A marker for differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms' tumor. *J Ped Surg.* 1982;17:381-385.
- Oesterling JE., Jacobsen SJ., Cooner WH.** The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *J Urol* 1995; 153: 1160-3.
- Ohannesian DW., Lotan D., Thomas P., Jessup JM., Fukuda M., Gabius HJ et al.** Carcinoembryonic antigen and other glycoconjugates act as ligands for galectin-3 in human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 1995; 55(10):2191-9
- Omar Y T., Behbehani A E., Al-Naqueeb N., Motowy N M., M.-O. Folldi M O., Awwad A H., Szymendera J J.** Carcinoembryonic antigen and breast carcinoma antigen (CA 15-3) in preoperative staging and postoperative monitoring of patients with carcinoma of the breast. *Int J Biol Markers.* 1988, 3 (3), 165-171.
- Omezzine A., Nabli A., Ben Rejed N., Ben Said D., Masbah AF., Bousmala A.** Influence du délai de separation du serum et des conditions de conservation sur les dosages de l'antigène spécifique prostatique total et de sa fraction libre. *Immuno Anal Biol Spéc.* 2004 ; 19 : 126-130.
- Paganuzzi M., Onetto M., Marroni P., Barone D., Conio M., Aste H et al.** CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer.* 1988; 61(10):2100-8.
- Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Osterling JE, Rock RC, Weber GB, Walsh PC,** prostate specific antigen in the staging of the localized prostate cancer: influence of the tumor differentiation, tumor volume benign hyperplasia, *J Urol.* 1990; 143: 747-752.
- Patel C, Ciezki JP.** PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine- 125 prostate implant. *Urologie.* 2004; 63(1): 110-3.
- Patel PS, Raval GN, Rawal RM, Patel GH, Balar DB, Shah PM et al.** Comparison between serum levels of carcinoembryonic antigen, sialic acid and phosphohexose isomerase in lung cancer. *Neoplasma* 1995; 42(5):271-4.
- Pavesi F., Lotzniker M, Scarabelli M, Mauro E, Visconti G, Nicolato E, Moratti R.** Circulating CA 549 and other associated antigens in breast cancer patients. *Oncology* 1 994; 51: 18-21.
- Pecchio F., Rapellino M., Ruffini E., Cavallo A.** Half-life of carcinoembryonic antigen following curative resection of adenocarcinoma of the lung. *Int J Biol Markers.* 1992;7(2): 119-20.
- Pectasides D, Pavlidis N., Gogou L., Antoniou F., Nicolaidis C., Tsikalakis D., Fountailas G.** Clinical value of CA 15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen, tumor polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen in monitoring early breast cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 459-64.
- Pichon MF., Basuyau JP., Gory-Delabaere G., Eche N., Daver A., Blanc-Vincent MP., Riedinger JM., Deneux L., Bidart JM.** Standards, options and recommendations for blood tumor markers in thyroid cancers. *Bull cancers.* 2001; 88(8): 775-92.
- Ponder BAJ.** Medullary carcinoma of the thyroid. In : Peckam M, Pinedo HM, Veronesi U, eds. *Oxford Textbook of Oncology.* Oxford (G.B.): Oxford University Press; 1995;2: 2110-21.

Pr. Le Gall. Sémiologie biochimique, CHU de Rennes, 2 rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes Cedex.

Précoce des cancers ?, août-septembre 2005. 21 (8-9) : 722-723.

Preketes AP., King J., Caplehorn JRM., Clingan PR., Ross WB., Morris DL. CEA reduction after cryotherapy for liver metastases from colon cancer predicts survival. Aust N Z J Surg. 1994; 64: 612-4.

Quentmeier A., Moller P., Schwarz V., Abel U., Schlag P. Carcinoembryonic antigen, CA 19-9, and CA 125 in normal and carcinomatous human colorectal tissue. Cancer 1987; 60(9):2261-6.

Ravery V., Meulemans A., Boccon-Gibod L. Clearance of free and total serum PSA after prostatic surgery. Eur Urol 1998; 33: 251-4.

Readinger JM, Eche N. Cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien :mises en situation. Spectra Biologie n° 152 • Mai 2006. reference ranges. Urology 1995; 45: 972-9

Reale MG., Santini D., Chiodini S., Izzo P., Marchei P., Frati L. Tumor markers in colorectal cancer. J Exp Clin Cancer Res 1995; 14 Suppl: 19-27.

Regimbald LH, Pilarski LM, Longenecker BM, Reddish MA, Zimmermann G, Hugh JC. The breast mucin MUC-1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule 1 in breast cancer Cancer Res 1996 ; 56 : 4244.

Ren J, Chen D, Li Y, et al. Human MUC1 carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents. Cancer Cell 2004 ; 5 : 107-8

Rice DC., Nelson H. Tumor markers in colorectal cancer: predictors of risk. Semin Colon Rectal Surg. 1996; 7: 16-30.

Reidinger JM., Barillot I., Coudert B., Fargeot P., Berriolo-Riedinger A., Guerrin J., Prognostic value of CA 125 initial half-life measured during first-line chemotherapy in 62 patients with epithelial ovarian cancer stage 3 or 6. Bull Cancer.1996;83(8):654-63.

Riedinger JM., Gauchez A.S, les différents marqueurs sériques du cancer du sein. Médecine nucléaire . Imagerie fonctionnelle et métabolique. 2002.

Riedinger JM , Journal D'information Biomédicale.les marqueurs tumoraux sériques dans le cancer du sein N°55-Aout-septembre 1999 :9-12.

Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP et al. Cahier de formation Biologique n° 32. Les MT sériques des tumeurs solide. Egoprime 2005.

Riedinger JM., Eche N. Cinétique des marqueurstumoraux au quotidien :mises en situation spectra biologie N° 152 • Mai 2006.

Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Daver A, Touzery C, Mayer F, Coudert B, Fargeot P, Chauffert B, de Gislain C. Interprétation des cinétiques du CA 125 sous chimiothérapie de première ligne des cancers de l'ovaire : aspects méthodologiques et profols caractéristiques. Ann Biol Clin, 2002 ; 60(2) : 183-191.

Riedinger JM. Laboratoire de Biologie médicale. Centre Georges-François Leclerc. Dijon 1998.

Riedinger JM., Gauchez AS. Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2002 ;26 (1) :22-30.

Rieu M., Lame MC., Richard A., Lissak B., Sambort B., Vuong-Ngor P., Berrod JL., Fombeur JP. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma : The importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;42(5):453-60.

Ritts RE., Del Villano BC., Go VL., Herberman RB., Klug TL., Zurawski VR. Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. Int J Cancer. 1984; 33(3):339-45.

Rivolta CM., Targovnik HM. Molecular advances in thyroglobulin disorders. Clin Chim Acta. 2006;374:8-24.

Rodbard D., Feldman Y., Jaffe ML. Miles LEM. Kinetics of two-site immunoradiometric (sandwich) assays II. Studies on the nature of the "high-does hook effect". Immunochemistry. 1987; 15: 77-82.

Rodriguez de Paterna L., Arnaiz F., Estenez J, Ortuno B., Lanzos E. Study of serum tumor markers CEA, CA 15.3 and CA 27.29 as diagnostic parameters in patients with breast carcinoma. Int J Biol Markers 1995; 10: 24-9.

Romoscany I. L'HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPHIQUE ET L'ALPHA-FOETOPROTEINE: LEUR CORRELATION AVEC LA PRE-ECLAMPSIE. THESE Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour l'obtention du grade de Docteur en médecine. 2007.

Rouessac F, Rouessac A. Méthodes et techniques instrumentales moderne . Analyse chimique . 2000 ; 5 : 344-348.

Rubello D., Casara D., Girelli ME ., Piccolo M., Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. J Nucl Med. 1992; 33(8):1478-80.

Ruiz-Garcia J., Ruiz d AJ., Olea N., Pedraza V. Thyroglobulin level as a predictive factor of tumoral recurrence in differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 1991; 32(3):395-8.

Safi F., Bittner R., Roscher R., Kubel R., Beger HG. The value of CA 19-9 in gastric and colorectal carcinoma. Cancer Invest. 1987; 5(5):401-7.

Safi F., Kohler I., Rottinger E., Suhr P., Beger HG. Comparison of CA 15-3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer. Int J Biol Markers 1989; 4: 207-14.

Satake K., Takeuchi T. Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas. Pancreas. 1994; 9: 720-4. 27.

Schaffer P., Guillonnet G., Albrand G et al. Indications du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA), service des Recommandation et Références professionnelle, 1998.

Scheuba C., Kaserer K., Weinhausl A., Pandev R., Kaider A., Passler C et al. Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery* 1999; 126(6):1089-95.

Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998; 338(5):297-306.

Schmid HP., McNeal JE., Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71: 2031-40.

Schuurman JJ., Bong SB., Einarsson R. Determination of serum tumor markers TPS and CA 15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 1996; 16: 2169-72.

SELL S. Cancer-associated carbohydrates identified by monoclonal antibodies. *Hum. Pathol.* 1990 ; 21 : 1003-1019.

Shimono R., Mori M., Akazawa K., Adachi Y., Sgimachi K. Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. *American Journal of Gastroenterology.* 1994; 89(1):101-5.

Solassol J., Boule N., Maudelonde T, Mangé A. Protéomique clinique : vers la détection Précoce des cancers ?, août-septembre 2005. 21 (8-)9 : 722-723.

SOR : Standard, Option, Recomandation. Marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon. Date de validation des Standards, Options et Recommandations : juin 2001 Date prévue de prochaine mise à jour : en fonction des nouvelles données scientifiques.

SOR : Standards, Options, Recomandations: Marqueurs tumoraux sériques des cancers de la thyroïde. Validation février 2001- version intégrale du 28 septembre 2001.

Sorbye H., Dahl O. Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: implications for tumor markers monitoring and guidelines. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 1; 21(23): 4466-7.

Soulie M., Barre C., Beuzeboc P et al. Cancer de la prostate. *Prog Urol.*, 2004, 14(4 Suppl 1), 913-955.

Spencer CA., Takeuchi M., Kazarosyan M., Wang CC., Guttler RB., Singer PA et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(4):1121-7.

Spencer CA., Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. [Review]. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; 24(4):841-63.

Spencer CA. Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin Chem.* 1996; 42(5): 661-3.

- Staab HJ., Brummendorf T., Hornung A., Anderer FA., Kieninger G.** The clinical validity of circulating tumor-associated antigens CEA and CA 19-9 in primary diagnosis and follow-up of patients with gastrointestinal malignancies. *Klin Wochenschr.* 1985; 63(3):106-15.
- Stamey TA., Yang N., Hay AR., McNeal JE., Freiha FS., Redwine E.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15): 909-16.
- Stenman UH., Bidart JM., Birken S., Mann K., Nisula B., O'Connor J.** Standardization of protein immunoprocures. Choriogonadotropin(CG). *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1993; 216: 42-87.
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.** Mass screening for prostate cancer. *J Int Cancer* 1996; 9: 1-71.
- Symann M., Machiel JP:** Notes de médecine interne concérologie université catholique de louvain, faculté de médecine, Bruxelles. 2005-2006 ; 167 PP.
- Szymendera JJ., Nowacki MP., Kozlowicz-Gudzinska I., Kowalska M.** Value of serum levels of carcinoembryonic antigen, CEA, and gastrointestinal cancer antigen, GICA or CA 19-9, for preoperative staging and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1985; 28(12):895-9.
- Taieb D., Lussato D., Zotian E., Mundler O.** Thyroglobuline et cancers thyroïdiens différenciés: application cliniques. *Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique.* 2006; (30)1 :37-40.
- Takada A., Ohmori K., Yoneda T., Tsuyuoka K., Hasegawa A., Kiso M et al.** Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis A and sialyl Lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. *Cancer Res.* 1993; 53(2):354-61.
The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. *Anticancer Res* 2000 ; 20 : 5113-5115.
- Thompson J., Seitz M., Chastre E., Ditter M., Aldrian C., Gespach C et al.** Down-regulation of carcinoembryonic antigen family member 2 expression is an early event in colorectal tumorigenesis. *Cancer Research* 1997; 57(9):1776-84.
- Thompson JA., Grunert F., Zimmermann W.** Carcinoembryonic antigen gene family: molecular biology and clinical perspectives. *J Clin Lab Anal* 1991; 5(5):344-66.
- Tisell LE., Dille WG., Wells SA., Jr.** Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. *Surgery* 1996; 119(1):34-9.
- Tranchand B., Ardiet CJ.** Le volume de distribution. *Bull Cancer* 1998 ; 85(9) : 813-5.
- Tubiana M., Schlumberger M.** Carcinoma of the thyroid. In : Peckam M, Pinedo HM, Veronesi U, eds. *Oxford Textbook of Oncology.* Oxford (G.B.): Oxford University Press. 1995; (2): 2097-110 2.
- Ueda T., Shimada E., Urakawa T.** The clinicopathologic features of serum CA 19-9 positive colorectal cancers. *Surg Today.* 1994; 24: 518-25.

- Van der Burg ME, Lammes FB, Van Putten WL, Stoter G.** Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA 125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 1988; 30(3): 307-12.
- Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE.** Control of thyroglobulin synthesis and secretion (second of two parts). *N Engl J Med.* 1979; 301(6):307-14.
- Van Kamp GJ., Verstraeten AA., Kenemans P.** Discordant serum CA 125 values in commercial immunoassays. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 49(1-2): 99-103.
- Vannezel JM.** *Methods nouvelles.* 1987:105.
- Venkatesh SG., Deshpande V.** A comparative review of the structure and biosynthesis of thyroglobulin. *Comp Biochem Physiol.* 1999; 122C:13-20.
- Verdi CJ., Ahmann FR., Schiffman RB., Elvick AL., Ahmann ME., Marx PC.** Comparative evaluation of serum CA 195 and carcinoembryonic antigen in metastatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71(11):3625-32.
- Vestergaard EM., Hein HO., Meyer H., Grunnet N., Jorgensen J., Wolf H et al.** Reference values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. *Clin Chem.* 1999; 45(1):54-61.
- Vizcarra E., Lluch A., Cibrian R, Jarque F., Garcia-Conde J.** CA 15.3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. *Oncology* 1 1994; 51: 491-6.
- Vizcarra E., Lluch A., Cibrian R., Jarque F., Alberola V., Belloch V., Garcia- Conde J.** Value of CA 15.3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA: a study of specificity in disease-free follow-up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 37: 209-16.
- Von Kleist S., Hesse Y., Kananeeh H.** Comparative evaluation of four tumor markers, CA 242, CA 19/9, TPA and CEA in carcinomas of the colon. *Anticancer Res.* 1996; 16(4B):2325-31.
- Walhof CM., Van Sonderen L., Voute PA, Delemarre JF.** Half-life of alpha-fetoprotein in patients with a teratoma, endodermal sinus tumor, or hepatoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 1988; 5(3): 217-27.
- Wang FM., Tsai LC., Chang ZN., Han SH., Tsao D.** The significance of CA19-9 tumor antigen in the serum of patients with carcinomas. *Proc Natl Sci Coun Repub China B.* 1985; 9(2):119-25.
- Wang JY., Tang R., Chiang JM.** Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. [Review] [23 refs]. *Diseases of the Colon & Rectum* 1994; 37(3):272-7.
- Wang M. C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., et al.** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol,* 1979; 17: 159-63.
- Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, Mata JA, Venable DD, Sartor O, et al.** Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1997; 158: 1867-9.

Willsher PC., Beaver J, Blamey RW., Robertson JF. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA 15.3 and CEA. *Anticancer Res* 1995; 15: 1609-11.

Wion-Barbot N., Schuffenecker I., Niccoli P, Conte-Devolx B., Lecomte P., Houdent C et al. Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58(4):302-8.

Xiao S., Dorris ML., Rawitch AB., Taurog A. Selectivity in tyrosyl iodination sites in human thyroglobulin. *Arch Biochem Biophys.* 1996; 334(2):284-94.

Yasasever V., Karaloglu D., Erturk N., Dalay N. Diagnostic value of the tumor markers in breast cancer. *Anticancer Res* 1995; 15: 2711.

Yoshikawa T., Nishida K., Tanigawa M., Fukumoto K., Kondo M. Carbohydrate antigenic determinant (CA 19-9) and other tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Digestion.* 1985; 31(2-3):67-76.

Yoshimasu T., Maebeya S., Suzuma T., Bessho T., Tanino H., Arimoto J et al. Disappearance curves for tum or markers after resection of intrathoracic malignancies. *Int J Biol Markers.* 1999; 14(2):99-105.

LES MARQUEURS TUMORAUX SERIQUES ET LEURS UTILITES LORS DU DIAGNOSTIC ET DU SUIVI DU CANCER

RESUME

Les marqueurs tumoraux sont des molécules produites principalement par une tumeur et libérés dans les liquides de l'organisme où leur concentration reflète souvent le nombre de cellules cancéreuses présentes dans la tumeur ou le nombre de cellules qui se sont disséminées à distance de la tumeur pour former des métastases. Plusieurs techniques immunologiques (ELISA, RIA, EIA) sont utilisées pour le dosage de ces molécules, mais, il est admis que la cinétique des marqueurs tracée en coordonnée semi-logarithmique avec le calcul des paramètres cinétiques associés (demi vie, Nadir, temps de doublement) est beaucoup plus informative qu'une valeur absolue de marqueurs. Actuellement, aucun marqueur tumoral n'a une spécificité et une sensibilité que pour être utilisé comme technique de dépistage et de diagnostic, l'interprétation doit être effectuée en fonction des examens cliniques et des résultats de l'imagerie médicale, à l'exception de l'AFP, l'HCG, PSA et la calcitonine. A cause de leur limitation, les marqueurs tumoraux servent essentiellement à déterminer la réponse tumorale au traitement et à suivre l'évolution tumorale dans le temps après le traitement.

Mots clés : marqueurs tumoraux, diagnostic, spécificité, sensibilité.

SUMMARY

Tumor markers are molecules mainly produced by a tumor and released into body fluids where its concentration reflects cancer cells number's which is present in the tumor or the number of cells that have spread away from the tumor to form metastases. Several immunological techniques (ELISA, RIA, EIA) are used for the determination of these molecules, but it is accepted that markers kinetic plotted in semi-logarithmic coordinated with kinetic parameters calculation (half-life, nadir, doubling time) is much more informative than absolute markers. Currently, no tumor marker has specificity and sensitivity for use as a technique for screening and diagnosis, the interpretation must be made on the basis of clinical examination and results of medical imaging, with the exception of AFP, HCG, PSA and calcitonin. Because of their limitation, tumor markers are mainly used to determine tumor response to treatment and to monitor changes in the tumor after treatment.

Keywords: tumor markers, diagnostic, specificity, sensitivity.

ملخص

مؤشرات الورم هي الجزيئات التي ينتجها ورم ويفرزها في سوائل الجسم حيث ان تركيزها يعكس عدد الخلايا السرطانية الموجودة في الورم أو عدد الخلايا التي انتشرت بعيدا عن الورم لتغير مركز المرض. العديد من التقنيات المناعية (إلزا، ريا، الأنزيمية) تستخدم لتقدير هذه الجزيئات، ولكن من المقبول أن حركية مؤشرات الورم المخططة بالمنسق الشبه لوغاريتمي مع حساب المعايير المتعلقة بالحركية الصيدلانية (زمن نصف العمر، الندير، والوقت المضاعف) أكثر دلالة من القيمة المطلقة للمؤش. حاليا، لا يوجد مؤشر ورمي لديه خصوصية وحساسية لاستخدامه كأسلوب للفحص والتشخيص، التفسير لا بد ان يكون على أساس نتائج الفحص السريري والتصوير الطبي، وذلك باستثناء AFP، PSA، HCG و ال calcitonin. نظرا لمحدوديتها، مؤشرات الورم هي في المقام الأول مستخدمة لتحديد استجابة الورم للعلاج ورصد التغيرات بعد العلاج.

الكلمات المفتاح: مؤشرات الورم، التشخيص، الخصوصية، الحساسية.